REVIEW ARTICLE

A Review of the Function of Circulating Cell Free miRNAs as Promising Biomarkers in Cancer Diagnosis, Treatment, and Metastasis

Maryam Zand[1],
Mahdieh Mondanizadeh[2]

[1] MSc in Medical Biotechnology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biotechnology and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

(Received July 18, 2021 ; Accepted January 24, 2022)

Abstract

Cell Free miRNAs are small, non-coding molecules that can be secreted into the bloodstream in very stable forms. These types of miRNAs, like intracellular miRNAs, participate in the control of many biological processes and are expressed in both natural and pathological conditions. Quantitative and qualitative changes in expression of circulating miRNAs are associated with the onset and progression of cancer, but can be easily detected by some molecular biology methods. The most common methods for diagnosis, prognosis, and treatment of most cancers are aggressive, so finding accurate and non-invasive methods for early diagnosis, monitoring and control of cancer are essential. The circulating miRNAs affect not only cells near the site of secretion but also distant tissues, so, they can lead to cancer progression. Herein, we examined studies based on the identification of circulating miRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers, prognostic, and of course important for the treatment of various types of cancers.

Keywords: circulating miRNAs, cell free miRNAs, cancer, metastasis, treatment

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (206): 160-177 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

* **Corresponding Author:** Mahdieh Mondanizadeh- Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran (E-mail: m_mondanizadeh@yahoo.com)

مجلــه دانشــگاه علــوم پــزشــکـــی مــازنـــدران
دوره سی و یکم شماره 206 اسفند سال 1400 (177-160)

مروری بر عملکرد Circulating Cell Free miRNA به عنوان بیومارکرهای امید بخش در تشخیص، درمان و ردیابی سرطان

مریم زند[1]
مهدیه موندنی زاده[2]

چکیده

میکرو RNA های گردشی (Cell Free miRNA)، مولکول‌هـای کوچـک غیـر رمزکننـده‌ای هسـتند و مـی‌تواننـد در گردش خون به اشکال بسیار پایدار ترشح شوند. این نوع از miRNA هـا هماننـد miRNA هـای داخـل سـلولی، در کنتـرل بسیاری از فرآیند بیولوژیکی شرکت و ایفای نقش می‌کنند و در هر دو شرایط طبیعی و پاتولوژیک بیان می‌گردند. تغییرات کمی و کیفی در میزان بیان miRNA های گردشی بـا شـروع و پیشـرفت سـرطان در ارتبـاط اسـت و بـه راحتـی بـا برخـی روش‌های زیست شناسی مولکولی قابل تشخیص است. از آن‌جایی‌که رایج‌تـرین روش‌هـا بـرای تشـخیص، پـیش‌آگهـی و درمان اغلب سرطان‌ها دارای ماهیت تهاجمی‌اند، بنابراین یافتن روش‌های دقیق و غیرتهاجمی جهت تشخیص اولیه، پایش و کنترل سرطان امری ضروری به نظر می‌رسد. با عنایت به این‌که miRNA های گردشی نـه تنهـا سـلول هـای نزدیـک محـل ترشح بلکه بافت‌های دور را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند، می‌توانند با وجـود چـالش‌هـای متعـددی در ایـن زمینـه منجـر بـه پیشرفت سرطان شوند. از این رو این مطالعه در تلاش برای ترسیم مکانیسم‌هایی است کـه بـه نقـش حیـاتی miRNA هـای گردشی به عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی و پیش‌آگهی‌دهنده و همچنین موثر در جهت درمـان و تشـخیص زودهنگـام در انواع مختلف سرطان اشاره دارد.

واژه های کلیدی: miRNA گردشی، Cell Free miRNA، سرطان، متاستاز، درمان

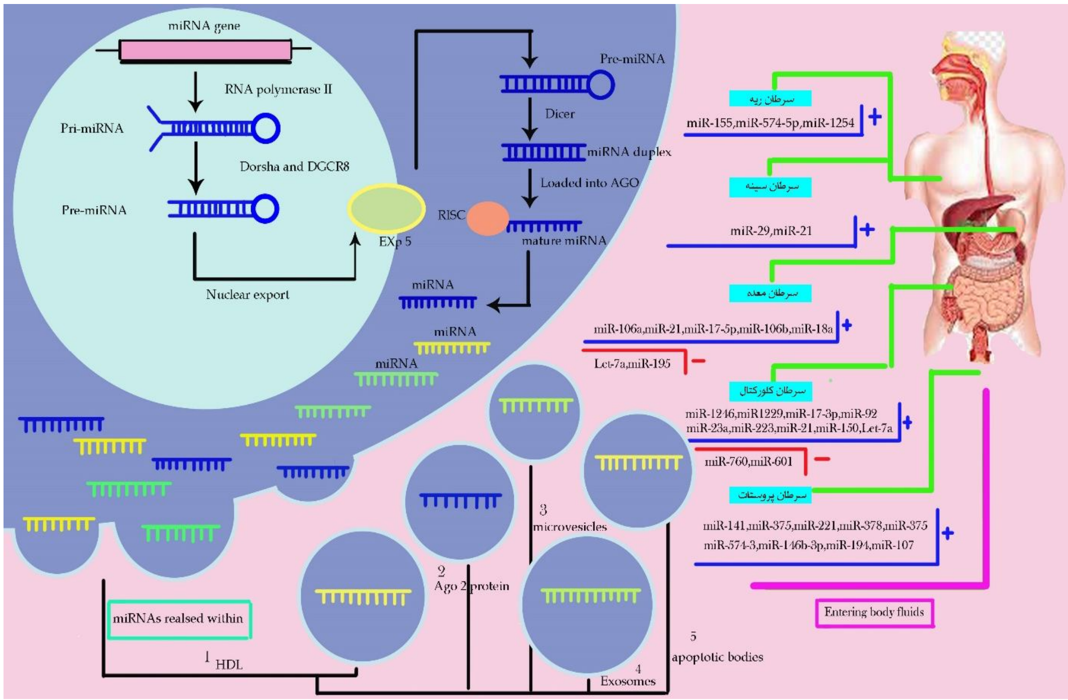
مقدمه

سرطان یکی از علل اصلی مـرگ و میـر در سراسـر جهان اسـت و پـس از بیمـاری‌هـای قلبـی عروقـی داری بیش‌ترین آمار مرگ و میر می‌باشد. این عارضه معمـولا در اثر نقص در عملکرد مکانیسم‌های تنظیمی فرایند رشد و تقسیم سلولی ایجاد می‌شود(1). کـاهش مـرگ و میـر، افزایش بقا، بهبود بیماران، تشخیص سریع و به دنبـال آن درمان‌های بـه موقـع و خـاص کلیـد موفقیـت در درمـان سرطان می‌باشد. در سال‌هـای اخیـر پیشـرفت‌هـای بسـیار خـوبی در تشخیص زود هنگـام و درمان سرطان حاصـل شده است(2). از روش‌های غیرتهاجمی که امروزه بـرای تشخیص به موقع و سـریع سـرطان‌هـا بـه کـار مـی رود، می‌توان به بررســی بیــان میکـرو RNA هـای گردشـی (Cell Free miRNA) در سرم یا پلاسـمای افـراد اشـاره کرد. آن‌ها RNAهای کوچک غیر کدکننـده بـا طـولی حدود 22 نوکلئوتید هستند و بیوژنزشان در هسته سـلول شروع و توسط RNA پلیمراز II به فرم miRNA های اولیه

مولف مسئول: مهدیه موندنی زاده - اراک: دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی E-mail: m_mondanizadeh@yahoo.com
1. کارشناسی ارشد زیست فناوری پزشکی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
2. استادیار، گروه پزشکی مولکولی و زیست فناوری پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران
تاریخ دریافت : 1400/4/27 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1400/5/18 تاریخ تصویب: 1400/11/4

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

رونویسـی مـی‌شـوند. در ادامـه miRNA هـای اولیـه در هسته به‌وسیله آنزیم Drosha و pasha برش خورده و بـه فرم pre-miRNA ها تبدیل می گردند. سپس بـه وسـیله اکسپورتین-5 از هسته به سیتوپلاسم منتقل و توسط آنزیم Dicer بـه miRNA بـالغ دو رشـته‌ای تبـدیل مـی‌شـوند. سپس با اتصال به ناحیه 3`UTR-mRNA ژن‌های هـدف یا از فرآیند ترجمه ممانعت کـرده و یـا منجـر بـه القـای تخریب mRNA می گردد. بدین شیوه و در نهایت منجر به کنترل بیان ژن پس از رونویسی می‌شـود و نقـش اساسـی خود را در بیولوژی سلول در تنظیم مسیرهای پیام‌رسـانی ایفا می کنند (تصویر شماره 1). در سرطان miRNAs هـا دو نقـش آنکـوژنی و مهارکننـده‌ی تومـوری را از خـود بروز می‌دهند(6-3). امروزه مشخص شـده اسـت، بسیاری از miRNA های درون سلول و یـا بافـت‌هـا، بـه‌صـورت خارج سلولی و در تمـام مایعـات بـدن پسـتانداران ماننـد پلاسما، بزاق، ادرار، شیر، پلاسمای منی، اشـک و مـایع آمنیوتیک یافــت مــی‌شــوند(7). در واقـع ایـن عوامـل مولکولی به صورت آزاد، بسته‌بندی در غشـاهای دولایـه (وزیکول)، ترکیب با برخی پروتئین‌ها و یا با قرارگیـری در ذرات اگزوزومی به صورت مـنظم و هدفمنـد ترشـح می‌شوند. درشرایط سلامت و پایدار miRNAهای گردشـی درمایعات بدن به‌صورت ثابت، منظم و بـا الگـوی بیـانی خاص ترشح می‌شوند. اما هرگونـه تغییـرات فیزیولوژیـک و پاتوفیزیولوژیـک ماننــد سـرطان، التهــاب، عفونـت و اختلالات خودایمنی می‌تواند باعث تغییـر الگوی بیان و ترشح آن‌ها در مایعات شود (تصـویر شـماره 1)(8). اگـر چه دانش، در رابطه با miRNA های خارج سلولی هنـوز در سطح مقـدماتی اسـت ولـی اکتشـافات اخیـر میکـرو RNA های گردشـی (Cell Free miRNA) موجـود در مایعات بدن اکنون به عنوان بیومارکرهای مهمی در نظـر گرفته شده‌اند که ممکـن اسـت در تشـخیص زودهنگـام سرطان‌های مختلف به ما کمـک کننـد(9). از ایـن رو بـا توجه به اهمیت و کاربرد miRNA های گردشـی در علـوم کاربردی و تشخیصی بالینی، این مطالعه با هـدف، توصـیف و بررسی مطالعات انجـام گرفتـه بـر روی نقش این عوامـل مولکولی در مسیر پاتوژنز چندین سرطان، انجام پذیرفت.



تصویر شماره 1: بیوژنز و تغییر بیان miRNA های گردشی در سرطان های ریه، سینه، معده، کلورکتال و پروستات

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

بیوژنز miRNA ها درهسته سلول انجام وتوسط RNA پلیمراز II به فرم miRNA های اولیه رونویسی می‌شوند، در ادامه این miRNA های اولیه در هسته به‌وسیله آنزیم Drosha و pasha برش خورده و به pre-miRNA ها تبدیل می‌شوند. سپس به وسیله اکسپورتین-5 از هسته به سیتوپالسم منتقل می‌گردد وتوسط آنزیم Dicer به miRNA بالغ دو رشته‌ای تبدیل می‌شوند که این عوامل مولکولی گردشی‌ای به 1: لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL)، 2: پروتئین‌هایی مانند Ago2 متصل می‌گردند و یا در وزیکول‌های خارج سلولی با توجه به نحوه ساخت و منشا به سه فرم، 3: میکرووزیکول، 4: اگزوزوم، 5: اجسام آپوپتوزی قرار می‌گیرند. همچنین، تغییرات فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک مانند سرطان می‌تواند باعث تغییر الگوی بیان و ترشح miRNA ها در مایعات شود.

میکرو RNA های خارج سلولی (ECmiRNAs: Extracellular miRNAs)

مطالعات صورت‌گرفته حاکی از وجود miRNAهایی با عنوان miRNA گردشی یا خارج سلولی در محیط خارج سلولی است. این miRNA ها نه تنها در سرم بلکه در انواع مایعات زیستی خارج سلولی از جمله بزاق، اشک، ادرار، شیر مادر، آغوز، مایع صفاقی، مایع مغزی نخاعی، مایع منی و مایع فولیکولار نیز وجود دارند(10). علاوه بر این miRNA های خارج سلولی به‌طور قابل توجهی در مایعات بدن پایدار هستند و می‌توانند تحت شرایط نامساعد برای مدت طولانی زنده بمانند. از آن‌جاکه miRNA های محافظت نشده به تخریب توسط RNases موجود درخون به شدت حساس هستند، تصور می‌شود که این عوامل مولکولی در گردش به پروتئین‌ها مانند آرگونات 2 (Ago2) یا لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا متصل شوند و یا در وزیکول‌های خارج سلولی (Extracellular vesicles:EV) محصور می‌گردند، تا بدین‌وسیله از تخریب توسط RNase در امان بمانند(13-11). در واقع وزیکول‌های خارج سلول یک مجموعه ناهمگن از ذرات غشادار آزاد شده از سلول‌ها هستند و تصور می‌گردد که به دو صورت انتشار وزیکول‌های مشتق شده از اندوزوم و همجوشی با غشای پلاسمایی و آزاد شدن از سلول به صورت مستقیم تولید می‌شوند(14). به‌طورکلی، وزیکول‌های خارج سلولی با توجه به نحوه ساخت و منشا به سه فرم اگزوزوم، میکرووزیکول و اجسام آپوپتوزی دیده می‌شوند. اگزوزوم‌ها دارای منشأ اندوزومی و به‌صورت وزیکول‌های داخل لومنی هستند و در نهایت از طریق ادغام با غشای پلاسمایی، آزاد می‌گردند. آن‌ها می‌توانند حاوی میکرو RNA ها، mRNA، DNA و پروتئین‌های سیتوپلاسمی، غشایی و لیپید باشند و سایزی بین 30-120 نانومتر دارند. میکرووزیکول‌ها (MVs) در واقع وزیکول‌های ناهمگنی از وزیکول‌های خارج سلول با اندازه‌ای حدود 100 تا 1000 نانو متر هستند. این وزیکول‌ها توسط جوانه زدن و جدا شدن از غشای سلول‌ها به فضای خارج سلولی آزاد می‌شوند. اجسام آپوپتوزی از سطح سلول‌هایی که دچار آپوپتوز شده به‌صورت برآمدگی ایجاد و خارج می‌گردند و حاوی قطعات DNA و اندامک‌ها هستند و بزرگترین وزیکول‌ها از نظر اندازه‌اند(15). مطالعات حاکی از وجود miRNA های خارج سلولی به دو شکل وزیکولار (miRNA هایی که درون وزیکول‌هایی مانند اگزوزوم، میکرووزیکول یا اجسام آپوپتوتیک یافت می‌شوند) و غیر وزیکولار (miRNA هایی که به‌عنوان بخشی از مجتمع‌های پروتئینی متصل به RNA آزاد هستند) می‌باشد(16). اگرچه قبلاً تصور می‌شد که انتشار وزیکول‌های خارج سلولی مکانیزمی برای دور انداختن اجزای سلولی غیر عملکردی است، اما امروزه عملکرد آن‌ها در فرآیندهای فیزیولوژیکی و پاتولوژیک به اثبات رسیده و این امر به‌طور قطع به توانایی وزیکول‌های خارج سلولی در اتصال به سلول‌های گیرنده برای رساندن محتویات پروتئینی، لیپیدی و miRNA ایی آن‌ها وابسته است. در واقع در سطح این وزیکول‌ها مولکول‌های سطحی وجود دارند که از این طریق به گیرنده‌های سطح سلول هدف متصل و در اثر اتصال این گیرنده و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

لیگاند به یکدیگر، سیگنالی ایجاد می‌گردد و در پی آن اندوسیتوز، فاگوسیتوز و یا حتی فیوز شدن غشای وزیکول‌های خارج سلول با غشای سلول هدف صورت می‌پذیرد و بدین‌وسیله محتویات خود را همچون miRNAها، به سیتوزول سلول‌های هدف انتقال می‌دهند و منجر به تغییر در بیان ژن‌های سلول‌های هدف می‌شوند(17،14). به‌عنوان مثال دود سیگار باعث افزایش بیان miR-210 اگزوزومی در سلول‌های اپیتلیال برونش اولیه (قسمتی از دستگاه تنفسی است که بین نای و نایژک‌ها قرار گرفته‌است) انسان می‌گردد. در واقع miR-210 با هدف قرار دادن ژن *ATG7* فرآیندهای اتوفاژی را تنظیم و منجر به افزایش تمایز فیبروبلاست‌های ریه به میوفیبروبلاست می‌گردد و بدین گونه موجب سرطان ریه خواهد شد(18). با توجه به مطالب ذکر شده، بدیهی است که miRNAها به‌طور فعال از سلول‌ها ترشح می‌شوند و نقش مهمی در ارتباطات بین سلولی دارند و پاسخگوی این واقعیت هستند که چرا و چگونه پروفایل‌های miRNA گردشی، وضعیت فیزیولوژیکی و پاتولوژیک یک فرد را نشان می‌دهند و می‌توانند احتمالا به عنوان بیومارکرهای امیدوارکننده برای تشخیص و حتی درمان بیماری‌های مختلف به حساب آیند.

نقش miRNAهای گردشی در پیش‌آگهی و تشخیص سرطان

اولین miRNA گردشی در سال 2008 به عنوان یکی از ابزارهای تشخیصی بالقوه در مبحث آنکولوژی گزارش شد و بعد از آن استفاده از این عوامل مولکولی در گردش در مقالات علمی به عنوان فاکتورهای تشخیصی، پیش‌آگهی یا پیش‌بینی‌کننده سرطان رشد گسترده‌ای داشته است(19). همچنین با توجه به متفاوت بودن سطوح بیان miRNAهای گردشی خون بین بیماران سرطانی و افراد سالم، می‌توان با بررسی و مقایسه میزان بیان آن‌ها در دو حالت مذکور برای تشخیص بیماران سرطانی از افراد سالم بهره جست. از این رو با توجه به ثبات بالای miRNAهای گردشی در مایعات بدن و دسترسی به آن‌ها با کمک روش‌های غیرتهاجمی همچون خونگیری، آن‌ها به عنوان بیومارکرهای ایده‌آل برای تشخیص و پیش‌آگهی سرطان محسوب می‌گردند(20). لذا، در این بخش از مطالعه به بررسی نقش چندین نمونه از miRNAهای گردشی به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و پیش‌آگهی در سرطان‌های ریه، پستان، پروستات، کلورکتال، معده، کبد و خون پرداخته شده است. سرطان ریه شایع‌ترین سرطان در سراسر جهان است که سالانه موجب مرگ بیش از 1,37 میلیون نفر می‌شود. در حال حاضر هیچ روش غربالگری معتبر یا مقرون به صرفه‌ای برای سرطان ریه وجود ندارد. لذا با توجه به مزایای تشخیصی miRNAهای گردشی، می‌توان از آن‌ها به عنوان گروهی از بیومارکرهای ایده‌آل برای تشخیص سرطان ریه استفاده نمود. مطالعات زیادی در جهت به‌کارگیری miRNAهای درگردش برای غربالگری سرطان ریه به انجام رسیده است(20). در این‌جا، عمدتا بر سرطان ریه سلول بزرگ (Non-small cell lung carcinoma : NSCLC)، متداول‌ترین نوع سرطان ریه، تمرکز شده است. در سال 2008 چن و همکاران اولین مطالعه را در رابطه با miRNAهای گردشی در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول بزرگ انجام دادند. در این مطالعه به بررسی نقش miR-25 و miR-223 در پیشرفت بدخیمی و به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی پرداخته شده است(21). از آن‌جاکه درمان زود هنگام سرطان ریه، با افزایش 92 درصد میزان بقای این بیماران همراه است، miRNAهای گردشی می‌توانند به عنوان یک بیومارکر پیش‌آگهی‌دهنده در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول بزرگ عمل کنند(22). همچنین در سرطان ریه سلول بزرگ، میزان بیان miR-1254 و miR-574-5p نسبت به گروه کنترل سالم به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و با استفاده از این دو بیوماکر، محققان توانستند نمونه‌های تومور را نسبت به گروه کنترل با حساسیت و اختصاصیت به ترتیب 82 و 77 درصد تشخیص دهند(23). برخی مطالعات از miRNAهای گردشی به‌عنوان بیومارکرهایی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

برای بررسی، نظارت بر پاسخ به درمان و همچنین تشخیص سلول‌های طبیعی از سلول‌های سرطانی پستان استفاده کردند. به عنوان نمونه، راک و همکاران در سال 2010 نشان دادند که miR-155 گردشی، در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد(24). علاوه بر این برخی مطالعات حاکی از کارایی miR-155، miR-145 و miR-182 در تشخیص سرطان پستان با حساسیت و اختصاصیت بالا می‌باشد(25). از سویی دیگر در مطالعه‌ای در سال 2013 گزارش شد، بیان همزمان miR-145 و miR-451 می‌تواند برای تشخیص و تمایز سرطان پستان از سایر سرطان‌های روده بزرگ، سلول‌های کبدی و ریه استفاده کرد(26). میزان بیان miR-21 و miR-29 به‌طور قابل توجهی در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان افزایش می‌یابد و می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای مفیدی برای تشخیص این سرطان محسوب گردند(23). همچنین قابل ذکر است، در سرم و پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه کنترل (افراد سالم) میزان بیان سایر miRNA های گردشی همانند miR-195، miR-21، miR-1، miR-92a، miR-133a، miR-133b، miR-484، miR-127-3p، miR-376a و miR-652 به‌طور قابل توجهی تغییر داشته است(30-27).

شایان ذکر است در سال 2008 میچل و همکاران استفاده از miRNA های گردشی را به عنوان مارکرهای تشخیصی بالقوه سرطان پروستات (Prostate cancer: PC) برای اولین بار گزارش کردند. در این مطالعه، آن‌ها نشان دادند miRNA های مشتق شده از تومور اولیه، در پلاسمای موش مبتلا به سرطان پروستات قابل شناسایی است. مطالعات آن‌ها حاکی از افزایش میزان بیان miR-141 در سرم افراد مبتلا به سرطان پروستات نسبت به افراد کنترل بود. جالب توجه است، سطح سرمی بالای بیان این miRNA با سطح بیان آنتی ژن اختصاصی پروستات (PSA) سرم به شدت در ارتباط بوده و با توجه به حساسیت 60 درصد و اختصاصیت 100 درصد این بیومارکر، می‌تواند برای شناسایی افراد مبتلا به سرطان پیشرفته پروستات استفاده شود(11). به‌علاوه جان و همکاران در سال 2011، اثبات کردند، با توجه به افزایش قابل توجه میزان بیان miR-375 و miR-141 در نمونه بافت پروستات، می‌توان از این دو مولکول به عنوان بیومارکرهای تشخیصی برای سرطان پروستات با خطر بالا بهره جست(31). از سویی دیگر مشخص شد، افزایش سطح پلاسمایی miR-221 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر جهت پیش‌بینی بدخیمی در این بیماران استفاده شود(32). مطالعات پیشین حاکی از افزایش چشمگیر میزان سطح سرمی miR-375، miR-378 و miR-141 در بیماران مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته (Castrate-resistant prostate cancer: CRPC) در مقایسه با بیماران مبتلا به سرطان پروستات کم خطر می‌باشد(33). مطالعات تاونلی و برت در سال 2013 حاکی از افزایش میزان بیان سطح سرمی miR-146b-3p و miR-194 همزمان با پیشرفت بیماری سرطان پروستات بود، بدین‌ترتیب شواهد نشان از استفاده از miR-146b-3p به‌عنوان بیومارکر پیش‌آگهی می‌باشد(34). لازم به ذکر است، miR-107 و miR-574-3p در ادرار مردان مبتلا به سرطان پروستات در مقایسه با گروه کنترل به میزان قابل توجهی بالاتر است(35).

براساس مطالعات انجام شده در سال‌های اخیر امکان استفاده از miRNA های گردشی به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده سرطان روده بزرگ (Colorectal cancer: CRC) به اثبات رسیده است. اولین مطالعه در این زمینه با مقایسه پروفایل بیانی miRNA های موجود در بافت و پلاسما در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ انجام شد. در این مطالعه میزان بیان سطح بافتی و پلاسمایی miR-17-3p و miR-92 در بیماران مبتلا به سرطان روده بزرگ نسبت به نمونه‌های افراد سالم (گروه کنترل) به‌طور قابل توجهی افزایش داشت. همچنین در این مطالعه گزارش شد، miR-92 می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی تمایزی برای تشخیص سرطان روده بزرگ از سرطان معده و بیماری التهاب روده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

استفاده شود(36). تا به امروز براساس تحقیقات گسترده در میان بیماران مبتلا به مراحل اولیه سرطان روده بزرگ، میزان بیان پلاسمایی miR-29a و miR-92 افزایش و میزان بیان پلاسمایی miR-601 و miR-760 به‌طور قابل توجهی در مقایسه با افراد سالم کاهش می‌یابد(37). علاوه بر این، هیروکو و همکاران در سال 2014 گزارش کردند، هفت miRNA اگزوزومی (let-7a، miR-1229، miR-1246، miR-150، miR-21، miR-223 و miR-23a) در بیماران سرطان روده بزرگ در مراحل اولیه نسبت به گروه کنترل به‌طور قابل توجهی افزایش داشته است(38). از آن‌جایی که تشخیص زودهنگام سرطان در مراحل اولیه می‌تواند از مرگ و میر ناشی از سرطان روده بزرگ جلوگیری نماید، تشخیص زودهنگام این سرطان برای کاهش میزان مرگ و میر از اهمیت بالایی برخوردار است. از این‌رو می‌توان به اهمیت miRNA ها به عنوان یک بیومارکر برای تشخیص سرطان کلورکتال در مراحل اولیه اشاره کرد(36،39).

سرطان معده (Gastric cancer: GC) دومین علت اصلی مرگ ومیر ناشی ازسرطان درسراسر جهان است(40). با این وجود، در حال حاضر تعداد کمی بیومارکر تشخیصی خاص برای شناسایی سرطان معده در دسترس است. اولین مطالعه در مورد بررسی میزان بیان miRNA های گردشی در بیماران مبتلا به سرطان معده در سال 2010 توسط Tsujiura وهمکاران صورت گرفت(41). در این مطالعه، براساس یافته‌های قبلی در نمونه‌های بافتی سرطانی معده مشخص شد، چهار miRNA (miR-17-5p، miR-21، miR-106a و miR-106b) به‌طور قابل توجهی در پلاسمای خون بیماران مبتلا به سرطان معده نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است، در حالی که سطح کلی let-7a کاهش قابل توجهی را نشان داد. جالب توجه است، سطوح بیانی miR-21 و miR-106b در این بیماران به‌طور چشمگیری در نمونه‌های بعد از عمل تغییر می‌کنند(41،42). علاوه بر این کوماتسو و همکاران در سال 2015 گزارش کردند، سطح پلاسمایی miR-18a به‌عنوان یک بیومارکر غیرتهاجمی و پایدار در بیماران مبتلا به سرطان معده افزایش داشته است(43). مطالعات حاکی از آن است که چندین miRNA از جمله miR-378 و miR-199a بیومارکرهای بالقوه جهت تشخیص اولیه Gastric cancer هستند(44،45). لازم به ذکر است مطالعات بعدی اثبات کرد، تعدادی از miRNA های پلاسمایی (miR-1، miR-25، miR-92a، miR-451 و miR-486-5p) به‌عنوان یک بیومارکر بالقوه برای تشخیص اولیه Gastric cancer می‌باشند(46). در نهایت مشخص شد، miR-195 در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده در مقایسه با گروه کنترل به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. بنابراین نتایج حاکی از آن است که miR-195 می‌تواند به عنوان یک بیومارکر تشخیصی برای سرطان معده عمل کند(47).

میکرو RNA های گردشی در خون، پلاسما و سرم در تماس نزدیک با سلول‌های خونی هستند. با این حال، تحقیقات کمی در مورد ارتباط بین miRNA های گردشی و سرطان‌های خون (Hematologic cancer) به انجام رسیده است. اولین مطالعه در مورد میزان تغییر یافته miRNA های گردشی در سرطان‌های خون در بیماران مبتلا به لنفوم سلول B بزرگ منتشر (DLBCL) در سال 2008، حاکی از افزایش قابل توجه میزان بیان سطح سرمی miR-21، miR-155 و miR-210 در این بیماران نسبت به افراد سالم است(48). علاوه بر لنفوم سلول B بزرگ منتشر (DLBCL)، miRNA های گردشی در خون نیز به طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL)، که نوع دیگری از سرطان خون است، تغییر می‌کند. همچنین در مطالعه دیگری افزایش میزان بیان هفت miRNA (miR-17، miR-484، miR-19b، miR-92a، miR-223 و miR-320) در سرم نمونه‌های بیماران مبتلا به لوسمی لنفوسیتی مزمن گزارش شد(49). شایان ذکر است، miR-155، به عنوان یک miRNA گردشی به‌طور قابل توجهی در پلاسمای بیماران مبتلا به CLL نسبت به پلاسمای کنترل سالم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

افزایش می‌یابد(50). miR-145-5p و miR-185-5p ژن APRIL را که درسرم بیماران CLL افزایش می‌یابد، هدف قرار می‌دهند و ممکن است نقشی در تشخیص B-CLL داشته باشند(51). علاوه بر این، miR-15b و miR-195 هر دو می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی جدید و غیرتهاجمی در تشخیص و پیش‌آگهی بیماران مبتلا به B-CLL عمل کنند(52). سرطان خون میلوئید حاد (AML) شایع‌ترین سرطان خون در بزرگسالان است. مطالعات حاکی از آن است که میزان بیان سطوح پلاسمایی miR-339، miR-150، miR-342 و let-7d در بیماران مبتلا به سرطان خون میلوئید حاد در مقایسه با افراد گروه کنترل دچار کاهش بیان می‌گردد در حالی که میزان بیان سطوح پلاسمایی miR-523 و let-7b در این بیماران در مقایسه با افراد گروه کنترل افزایش می‌یابد(53). به‌علاوه با توجه به افزایش میزان بیان سطح سرمی miR-181b-5p در بیماران مبتلا به سرطان خون میلوئید حاد بهبود یافته، این مولکول احتمالا می‌تواند با افزایش بقا در این بیماران در ارتباط باشد(54). همچنین مطالعات نشان می‌دهد، miR-32 با تارگت کردن FBXW7 که یک پروتئین سرکوب‌کننده‌ی تومور است، باعث پیشرفت سرطان لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول‌های لنفوسیت T (T-ALL) می‌شود(55). همچنین miR-1297 احتمالا ژن *PTEN* را هدف‌گیری می‌کند و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر جدید و غیرتهاجمی در تشخیص و درمان سرطان لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول های لنفوسیت T (T-ALL) باشد(56). نقش سایر miRNAهای گردشی در چندین سرطان دیگر در جدول شماره 1 ذکر شده است.

سلول‌های بنیادی سرطانی (CSC) مسئول شروع سرطان، انتشار و مقاومت در برابر شیمی درمانی هستند. miRNA ها به‌طور متفاوت در سلول‌های بنیادی سرطانی بیان می‌شوند(57). miRNA ها ممکن است در تبدیل سلول‌های بنیادی طبیعی به سلول‌های بنیادی سرطانی نقش داشته باشند. به عنوان مثال، بیان let-7 را می‌توان در سلول‌های بنیادی جنینی و پیش‌ساز مشاهده کرد، اما در سلول‌های بنیادی سینه وجود ندارد و بیان let-7 در این سلول‌ها باعث ایجاد تومور می‌شود(58). از سوی دیگر miR-124 یک miRNA اختصاصی مغز است که در گلیوبلاستوما کاهش می‌یابد که منجر به افزایش تعداد CSC و ظرفیت انکوژنیک می‌گردد(59). باتوجه به نقش miRNA ها در هدف قرار دادن ژن‌ها و مسیرهای مولکولی، درک دقیق‌تر نقش miRNA ها در بیولوژی CSC ممکن است درمان سرطان را بهبود بخشد و احتمالا منجر به کاربرد بالینی miRNA ها در تشخیص، پیش‌آگهی و درمان سرطان

جدول شماره 1: نقش سایر miRNAهای گردشی در سرطان

رفرنس	مکانیسم عملکرد	نوع سرطان	miRNA های گردشی
(60)	در سرطان آستروسیتوما میزان بیان این miRNA های در گردش به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل کاهش می یابند. همچنین می‌توان با استفاده از این miRNA ها، آستروسیتومای بدخیم را پیش بینی نمود.	آستروسیتوما	miR-15b، miR-23a miR-133a، miR-150، miR-197 ، miR-497 وmiR-548b-5p
(61)	در بیماران مبتلا به سرطان مری میزان بیان miR-21 در گردش افزایش می یابد. لازم به ذکر است که با افزایش سطح تومور میزان miR-21 نیز افزایش می یابد.	سلول سنگفرشی مری	miR-21
(62)	در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان تخمدان نسبت به گروه کنترل میزان بیان miR-205 افزایش و میزان بیان let-7f کاهش می یابد.	تخمدان	miR-205، let-7f
(63)	در این بیماران سطح سرمی miR-210 افزایش چشمگیری دارد.	کلیه	miR-210
(64)	میزان بیان miR-21 در گردش در بیماران استئوسارکوما به طور قابل توجهی بالاتر از گروه شاهد بود، در حالی که miR-199a-3p و miR-143در بیماران استئوسارکوما کاهش می یابند.	استئوسارکوما	miR-21، miR-199a-3p miR-143
(65)	در سرم افراد مبتلا به سرطان تیروئید پاپیلاری میزان بیان let-7e، miR-151-5p و miR-222 در گردش افزایش را نشان می دهد.	تیروئید پاپیلار	let-7e، miR-151-5p و miR-222
(66)	miR-218 یکی از میکرو RNA های سرکوب کننده تومور است که در سرم بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم به میزان قابل توجهی کاهش می‌ابد.	دهانه رحم	miR-218
(67)، (68)	کاهش سطح سرمی miR-16 وmiR-199a می تواند بیماران مبتلا به سرطان هپاتوسلولار را از بیماران مبتلابه بیماری های مزمن کبدی متمایز کند. همچنین دربیماران مبتلا به ویروس هپاتیت B (HBV) میزان بیان سرمی miR-122 وmiR-223 به طور قابل توجهی افزایش می یابد.	کبد	miR-16، miR-199a miR-122 و miR-223

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

شود(57). به‌عنوان مثال، بیان miR-141 در سلول‌های بنیادی سرطان پروستات تهاجم را مهار می‌کند و متاستاز تومور را با مهار بیان بسیاری از ژن‌هایی که در پرومتاستاتیک نقش دارند، سرکوب می‌کند(69). همچنین، miR-302a/d با هدف قرار دادن مسیر E2F7/AKT (فاکتور رونویسی) از ورود به چرخه سلولی سلول‌های بنیادی سرطان کبد جلوگیری می‌نماید (70).

نقش miRNA های گردشی در ردیابی متاستاز

شواهد جمع‌آوری شده حاکی از فعالیت miRNA های گردشی، همانند هورمون‌ها است که در تنظیم بیان ژن‌ها در سلول‌های گیرنده به صورت هدفمند عمل می‌کنند. همچنین لازم به ذکر است سلول‌های سرطانی بر رفتار سلول‌های مجاور تأثیر می‌گذارند و در نهایت می‌توانند منجر به ایجاد تومور در سلول‌های ثانویه شوند. بنابراین با توجه به ترشح برخی از miRNA ها از سلول‌های سرطانی می‌توان ذکر نمود، این عوامل مولکولی در متاستاز سرطان می‌توانند اثرگذار باشند(20). در ادامه به مثال‌هایی در رابطه با نقش و اهمیت miRNA ها در مبحث متاستاز اشاره شده است. آزادسازی miRNA های اگزوزومی از سلول‌های کارسینومای کبدی به‌عنوان یک ارتباط بین سلولی مهم، می‌تواند متاستاز را در سلول‌های کبدی افزایش دهد(71). همچنین، miR-150 ترشح شده از مونوسیت‌ها می‌تواند آنژیوژنز و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را افزایش دهد(72،73). علاوه بر این، miR-9 ترشح شده از سلول‌های توموری نیز می‌تواند مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و آنژیوژنز را تقویت کند و miR-223 مترشحه از ماکروفاژهای مرتبط با تومور می‌تواند باعث تهاجم به سلول‌های سرطانی پستان شود(74،75). لازم به ذکر است اختلال در میزان بیان شش miRNA (miR-10b، miR-17، miR-34a، miR-93، miR-155 و miR-373) ارتباط مستقیمی با سرطان پستان دارد که باعث پیشرفت و گسترش متاستاز می‌شود(76). همچنین افزایش سطح سرمی miR-214، miR-10b و miR-373 با متاستاز به غدد لنفاوی در بیماران مبتلا به سرطان پستان همراه است(77،78). در مطالعات اخیر نشان داده شده است که افزایش سطح سرمی miR-17-5p/20a و miR-21 در بیماران مبتلا به سرطان معده به‌طور کلی با متاستاز در این سرطان مرتبط هستند و این مشخص می‌کند که این دو miRNA ممکن است به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی یا بیومارکر پیش‌آگهی برای سرطان معده محسوب شوند(79،80). وانگ و ژانگ در مطالعه‌ای در سال 2012 اثبات کردند، برخی از miRNA های گردشی با متاستاز در سرطان معده مرتبط هستند. در این مطالعه مشخص شد، بیان miR-17، به‌طور قابل توجهی در سرم بیماران مبتلا به سرطان معده افزایش یافته است(79). مطالعات انجام شده در این زمینه بر این مساله دلالت می‌کند که سطح پلاسمایی بیان سه miRNA (miR-21، miR-146a و miR-148a) با پیشرفت سرطان معده افزایش می‌یابد، بر این اساس miRNA های ذکر شده می‌توانند به‌عنوان بیومارکری برای پیش‌بینی متاستاز در این سرطان به‌کار برده شوند(81). شایان ذکر است، miR-200c در تعیین فنوتیپ سلول‌های اپیتلیال سرطانی دخیل است و میزان تهاجم و مهاجرت را در این سلول‌ها تنظیم می‌کند. این بیومارکر به‌طور قابل توجهی در نمونه‌های خون بیماران مبتلا به سرطان معده افزایش می‌یابد، بدین‌ترتیب miR-200c می‌تواند جهت پیش‌بینی متاستاز سرطان معده به‌کار رود(82). از سویی دیگر، مطالعات حاکی از بکارگیری افزایش میزان بیان miR-122 و miR-192 در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان معده برای تشخیص زود هنگام متاستاز ثانویه می‌باشد(83). شایان ذکر است miRNA های گردشی در متاستازهای سایر سرطان‌های پروستات، کلورکتال، دهانه رحم و تخمدان نیز نقش دارند (جدول شماره 2).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

جدول شماره 2: نقش سایر miRNAهای گردشی در ردیابی متاستاز

رفرنس	مکانیسم عملکرد	نوع سرطان	miRNA های گردشی
(35)	مطالعات گسترده حاکی از ارتباط نزدیک میان miR-141 و miR-375 با متاستاز در سرطان پروستات است.	پروستات	miR-141, miR-375
(66)	کاهش میزان بیان miRNA-218 در سرم بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم با متاستاز به غدد لنفاوی همراه است.	دهانه رحم	miRNA-218
(84)	این مولکلول درسرم بیماران مبتلا به سرطان کلورکتال به عنوان بیومارکر غیرتهاجمی برای پیش آگهی و پیش بینی متاستاز مورد استفاده قرار می گیرد.	کلورکتال	miR-200c
(85)	در این بیماران سطح سرمی miR-148a کاهش چشمگیری دارد و این کاهش بیان با متاستاز به غدد لنفاوی همراه است.	تخمدان	miR-148a

نقش miRNA های گردشی در درمان سرطان

شیمی درمانی و پرتو درمانی از روش‌های مهم در درمان توموراند که غالبا با عمل جراحی همراه است. با این حال، برخی از انواع سلول‌های تومور ممکن است پس از درمان طولانی مدت در بعضی از بیماران با یک درمان خاص عواقب نامطلوبی را به‌دنبال داشته باشد. محققان برای انتخاب استراتژی‌های درمانی برتر، بیومارکرهای دقیق برای درمان سرطان‌های مختلف را بررسی کردند. در این میان، miRNA ها و اهداف پایین دستی آن‌ها ممکن است به یک استراتژی جدید برای جایگزینی درمان با شیمی درمانی یا رادیوتراپی تبدیل شود(86). وزیکول‌های خارج سلولی یا اگزوزوم‌های حاوی miRNA، می‌توانند توسط سلول‌ها ترشح شوند و به بافت‌های مختلف منتقل شوند. این روش در مقایسه با سایر حامل‌های درمان هدفمند مانند ویروس‌ها، لیپیدها، نانوذرات پلیمری و میکروذرات به‌عنوان یک حامل طبیعی عمل می‌کنند و می‌توانند از حمله سیستم ایمنی بدن جلوگیری کنند(20). بنابراین، وزیکول‌های خارج سلولی و اگزوزومی می‌توانند در قالب اهداف درمانی به صورت یک استراتژی موثر در درمان سرطان استفاده شوند(87). از سویی دیگر miR-150 از طریق تنظیم ماکروفاژهای مرتبط با تومور در ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی شرکت می‌کند و نقش مثبتی در رشد تومور دارد. همچنین، با انتقال آنتی سنس miR-150 به وزیکول‌های خارج سلولی، این وزیکول‌های اصلاح شده می‌توانند به تومور برسند و از رشد تومور جلوگیری کنند(72). از طرف دیگر در سایر پژوهش‌های انجام شده به اثبات رسیده است که می‌توان از سطوح تغییر یافته میزان بیان miRNA های گردشی جهت بررسی تأثیر شیمی درمانی بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان نیز استفاده کرد. به‌عنوان مثال، افزایش میزان سطح بیان miR-125b در بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌تواند نشان‌دهنده پاسخ درمانی کم‌تر به داروی 5-فلورویوراسیل (5-FU)، اپی‌روبوسین و سیکلوفسفامید (FEC) باشد(88). علاوه بر این، مقادیر بالای میزان بیان miR-210 در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان پستان باعث مقاومت در برابر داروی تراستوزوماب می‌گردد که در نهایت منجر به پیشرفت تومور می‌شود(89). همچنین، در مطالعه‌ای که توسط وانگ و همکاران در سال 2013 صورت گرفت مشخص شد، افزایش سطح سرمی میزان بیان miR-125b در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول بزرگ منجر به عدم پاسخگویی بیمار به شیمی درمانی توسط سیس پلاتین می‌گردد(90). در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که افزایش بیان miR-135b گردشی منجر به کاهش آپوپتوز و افزایش رشد سلولی به دلیل کاهش بیان گیرنده β فاکتور رشد 2 (TGFβR2) و پروتئین کیناز 1 مرتبط با مرگ (DAPK1) و هم‌چنین فعال شدن مسیرهای APC/β-catenin و SRC-PI3K می‌شود. در این مطالعه کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز در تومورهای کولورکتال در موش‌های تحت درمان با anti-miR-135b گزارش شده است. این مسئله حاکی از اثربخشی miR-135b در داخل بدن با سمیت کم است(91). از جمله سایر miRNA های گردشی که با پیشرفت سرطان کولورکتال در ارتباط است، miR-150-5p می‌باشد که هدف احتمالی آن ژن سرکوبگر تومور TP53 است. بنابراین، اتصال miR-150-5p به ژن سرکوبگر تومور TP53 نقش مهمی در تنظیم تکثیر، توقف سلولی و آپوپتوز در سرطان کولورکتال ایفا می‌کند که می‌تواند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

یک هدف جذاب برای درمان باشد(92). از سوی دیگر بیان miR-518d-5p گردشی در بیماران مبتلا به سرطان کبد افزایش می‌یابد. در واقع این miRNA باعث مقاومت داروی سورافنیب در درمان سرطان کبد می‌شود. این مقاومت ازطریق مهار آپوپتوز ناشی از مسیر c-Jun/PUMA ایجاد می‌گردد(93). بررسی‌ها حاکی از افزایش بیان قابل توجه miR-223 گردشی در بیماران مبتلا به سرطان دهان نسبت به افراد سالم می‌باشد. این miRNA به عنوان یک سرکوب‌کننده تومور با مهار تکثیر سلولی و القای آپوپتوز عمل نموده و ممکن است یک هدف درمانی جدید برای درمان سرطان دهان باشد(94).

بحث

میکرو RNA های گردشی به عنوان بیومارکرهای مولکولی در سلول‌های توموری در طول مدت تومورزایی و پیشرفت سرطان تغییر می‌کنند. چنین تغییراتی قابل تشخیصی سبب تشخیص زودهنگام، پیش‌آگهی و درمان سرطان توسط این بیومارکرهای مولکولی می‌گردد(95). در این راستا، بررسی نقش پاتوفیزیولوژیک miRNA های گردشی توسط پژوهشگران بسیار مورد توجه قرار گرفته است. زیرا miRNA های گردشی نه تنها در ارتباط بین سلولی نقش دارند و هرگونه اختلال در تنظیم ترشح این miRNA ها در بافت‌ها با بروز چندین سرطان همراه است، بلکه با توجه به پایداری قابل توجه این بیومارکرهای مولکولی در مایعات بدن و در گردش خون و همچنین مقاومت آن‌ها در برابر فعالیت RNase و چرخه‌های انجماد-ذوب، می‌توانند به عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی در تشخیص زود هنگام سرطان، پیش‌آگهی و تایید تصمیمات بالینی در جهت درمان به‌کار برده شوند(98-96). مطالعات حاکی از این است که تعداد زیادی از miRNA های گردشی به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی یا پیش‌آگهی برای انواع مختلف بیماران سرطانی، به‌ویژه برای تومورهایی که در مراحل اولیه به سختی قابل تشخیص هستند، حائز اهمیت هستند(86).

همچنین، سنجش miRNA های گردشی می‌تواند تاثیر عمده‌ای در مدیریت سرطان داشته باشد. از طرفی، سنجش دقیق این عوامل مولکولی در مایعات بدن، به‌دلیل غلظت پایین میزان بیان آن‌ها نسبت به بافت و اندازه کوچکشان، با چالش‌هایی مواجه است. در این راستا روش Real time quantitative reverse transcription-PCR (روشی پرکاربرد و بسیار حساس) یکی از روش‌های مولکولی مورد استفاده برای تعیین بیان این بیومارکرهای مولکولی است که تنها به مقادیر کمی RNA نیاز دارد و به راحتی می‌تواند miRNA های گردشی را از طریق بیوپسی مایع در پلاسما یا سرم تشخیص دهد. البته محدودیت عمده روش qRT-PCR، کاربرد آن برای سنجش تعداد کمی از miRNA ها (معمولا کم‌تر از 700) می‌باشد. از دیگر روش‌های جایگزین برای تشخیص miRNA های گردشی روش میکرواری است. مزیت این روش توانایی تشخیص همزمان تعداد زیادی از miRNA های گردشی است. از معایب این تکنیک می‌توان به عدم توانایی در شناسایی گونه‌های جدید miRNA اشاره کرد. توالی‌یابی نسل بعدی فناوری دیگر برای تشخیص miRNA های گردشی براساس توالی‌یابی است. ازجمله مزیت این تکنیک تشخیص miRNA های شناخته شده و ناشناخته است. با این حال این روش به مقدار زیادی ماده اولیه نیاز دارد و داده‌های زیادی تولید می‌کند و باید با استفاده از ابزار پیچیده بیوانفورماتیک تجزیه و تحلیل شوند(100،99). شایان ذکر است استفاده از miRNA های گردشی به عنوان نشانگرهای زیستی در آنکولوژی هم بسیار بحث‌انگیز است. با وجود پتانسیل بالای آن‌ها در کاربردهای بالینی، در حال حاضر اندازه‌گیری miRNA های گردشی هنوز در حوزه‌ی بالینی انجام نشده است. زیرا در مسیر این تحول بالینی چالش‌های بسیاری همچون درک نامشخص عملکرد و ویژگی‌های زیست‌شناختی miRNA های گردشی، به‌کارگیری آن‌ها در درمان هدفمند، ژن‌های کدکننده و اثراتشان در مسیرهای سیگنالینگ مطرح است. بنابراین پیشنهاد می‌گردد، قبل از استفاده بالینی از miRNA های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

گردشی به عنوان بیومارکر ها در آنکولوژی، باید بر این چالش‌ها فائق آمد و در جهت رفع این مشکلات مطالعات آزمایشگاهی باید در مقیاس بزرگ انجام شود. همچنین، جهت ارتقا دانش در مورد به‌کارگیری این بیومارکرهای جدید، انتخاب مناسب مایعات بدن، محدود کردن آلودگی‌های ناشی از عناصر سلولی، استانداردسازی روش‌های تجزیه و تحلیل و انتخاب ژن مرجع مناسب، لازم است. علاوه بر این، درک بیش‌تر از فرم غالب miRNA های گردشی موجود درگردش خون و عملکرد بیولوژیکی شان، کاوش عمیق‌تر در مکانیسم اصلی انتشار، انتقال، جذب، وضعیت miRNA های گردشی در ارتباطات سلولی جهت دستیابی به موفقیت در استفاده از این عوامل مولکولی در درمان سرطان و ارائه آن‌ها به‌عنوان بیومارکرهایی با اختصاصیت و حساسیت بالا در حوزه‌ی بالینی امری بسیار ضروری است(91،95،101،102).

علاوه بر موارد فوق‌الذکر، هنوز چالش‌هایی در استفاده از miRNA های گردشی در درمان هدفمند وجود دارد. بسته‌بندی miRNA های مصنوعی و اصلاح شده در اگزوزوم‌ها می‌تواند پایداری miRNA ها را در داخل بدن افزایش دهد. با این حال، ویژگی‌ها و نفوذپذیری بافت‌ها یک مشکل بزرگ است. لیگاند، آنتی‌بادی و نانوذراتی که miRNA ها را حمل می‌کنند، امروزه با بهبود ویژگی و کاهش سمیت ایمنی طراحی شده‌اند. با این وجود، تعداد زیادی از مطالعات پیش بالینی در حیوانات باید برای تأیید اثربخشی آن‌ها در نظر گرفته شود(84).

سپاسگزاری

تمامی نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک اعلام می‌دارند.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the global burden of disease study. JAMA Oncol 2017; 3(4): 524-٥48.
2. Alshehri S, Imam SS, Rizwanullah M, Akhter S, Mahdi W, Kazi M, et al. Progress of Cancer Nanotechnology as Diagnostics, Therapeutics, and Theranostics Nanomedicine: Preclinical Promise and Translational Challenges. Pharmaceutics 2021; 13(1): 24.
3. Naderi M, Pazouki A, Arefian E, Hashemi SM, Jamshidi-Adegani F, Gholamalamdari O, et al. Two triacylglycerol pathway genes, CTDNEP1 and LPIN1, are down-regulated by hsa-miR-122-5p in hepatocytes. Arch Iran Med 2017; 20(3): 165-171.
4. Nikfarjam AH, Pornour M, Sohrabi M. The expression of Hsa-miR-490 in peripheral blood circulation of patients with breast cancer. RJMS 2019; 26(10): 87-94.
5. Vishnoi A, Rani S. MiRNA biogenesis and regulation of diseases: an overview. Methods Mol Biol 2017; 1509: 1-10.
6. Mondanizadeh M, Arefian E, Mosayebi G, Saidijam M, Khansarinejad B, Hashemi SM. MicroRNA-124 regulates neuronal differentiation of mesenchymal stem cells by targeting Sp1 mRNA. J Cell Biochem 2015; 116(6): 943-953.
7. Turchinovich A, Cho W. The origin, function and diagnostic potential of extracellular microRNA in human body fluids. Front Genet 2014; 5: 30.
8. Khoshmirsafa M, Seif F, Mohsenzadegan M, Najafi M, Mokhtarian K, Shekarabi M.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

Circulating microRNAs, valuable biomarkers in biological fluids. RJMS 2017; 24(160): 22-36.
9. Chakraborty C, Das S. Profiling cell-free and circulating miRNA: a clinical diagnostic tool for different cancers. Tumor Biol 2016; 37(5): 5705-5714.
10. Sohel MH. Extracellular/circulating microRNAs: release mechanisms, functions and challenges. Achiev Life Sci 2016; 10(2): 175-186.
11. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. Proc Natl Acad Sci 2008; 105(30): 10513-10518.
12. Matsuzaki J, Ochiya T. Circulating microRNAs and extracellular vesicles as potential cancer biomarkers: a systematic review. Int J Clin Oncol 2017; 22(3): 413-420.
13. Parvaee P, Sarmadian H, Khansarinejad B, Amini M, Mondanizadeh M. Plasma level of microRNAs, miR-107, miR-194 and miR-210 as potential biomarkers for diagnosis intestinal-type gastric cancer in human. Asian Pac J Cancer Prev 2019; 20(5): 1421-1426.
14. Matsuzaki J, Ochiya T. Circulating microRNAs: Next-generation Cancer Detection. Keio J Med 2020; 69(4): 88-96.
15. Rahbarghazi R, Rezaie J. Extracellular Vesicles And Their Therapeutic Applications: A Review. Stud Med Sci 2019; 30(3): 187-206.
16. Arroyo JD, Chevillet JR, Kroh EM, Ruf IK, Pritchard CC, Gibson DF, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma. Proc Natl Acad Sci 2011; 108(12): 5003-5008.
17. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. J Cell Biol 2013; 200(4): 373-383.
18. Fujita Y, Araya J, Ito S, Kobayashi K, Kosaka N, Yoshioka Y, et al. Suppression of autophagy by extracellular vesicles promotes myofibroblast differentiation in COPD pathogenesis. J Extracell Vesicles 2015; 4(1): 28388.
19. Jarry J, Schadendorf D, Greenwood C, Spatz A, Van Kempen L. The validity of circulating microRNAs in oncology: five years of challenges and contradictions. Mol Oncol 2014; 8(4): 819-829.
20. Cheng G. Circulating miRNAs: roles in cancer diagnosis, prognosis and therapy. Adv Drug Deliv Rev 2015; 81: 75-93.
21. Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, et al. Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. Cell Res 2008; 18(10): 997-1006.
22. Investigators IELCAP. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006; 355(17): 1763-1771.
23. Ma R, Jiang T, Kang X. Circulating microRNAs in cancer: origin, function and application. J Exp Clin Cancer Res 2012; 31(1): 1-9.
24. Roth C, Rack B, Müller V, Janni W, Pantel K, Schwarzenbach H. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res 2010; 12(6): 1-8.
25. Mar-Aguilar F, Mendoza-Ramírez JA, Malagón-Santiago I, Espino-Silva PK, Santuario-Facio SK, Ruiz-Flores P, et al. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential breast cancer biomarkers. Dis Markers 2013; 34(3): 163-169.
26. Ng EK, Li R, Shin VY, Jin HC, Leung CP,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

Ma ES, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection. PloS One 2013; 8(1): e53141.
27. Heneghan HM, Miller N, Kelly R, Newell J, Kerin MJ. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease. Oncologist 2010; 15(7): 673-682.
28. Asaga S, Kuo C, Nguyen T, Terpenning M, Giuliano AE, Hoon DS. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer. Clin Chem 2011; 57(1): 84-91.
29. Chan M, Liaw CS, Ji SM, Tan HH, Wong CY, Thike AA, et al. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection. Clin Cancer Res 2013; 19(16): 4477-4487.
30. Cuk K, Zucknick M, Heil J, Madhavan D, Schott S, Turchinovich A, et al. Circulating microRNAs in plasma as early detection markers for breast cancer. Int J Cancer 2013; 132(7): 1602-1612.
31. Brase JC, Johannes M, Schlomm T, Fälth M, Haese A, Steuber T, et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. Int J Cancer 2011; 128(3): 608-616.
32. Kawaguchi T, Komatsu S, Ichikawa D, Morimura R, Tsujiura M, Konishi H, et al. Clinical impact of circulating miR-221 in plasma of patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 2013; 108(2): 361-369.
33. Nguyen HCN, Xie W, Yang M, Hsieh CL, Drouin S, Lee GSM, et al. Expression differences of circulating microRNAs in metastatic castration resistant prostate cancer and low-risk, localized prostate cancer. Prostate 2013; 73(4): 346-354.
34. Selth L, Townley S, Bert A, Stricker P, Sutherland P, Horvath L, et al. Circulating microRNAs predict biochemical recurrence in prostate cancer patients. Br J Cancer 2013; 109(3): 641-650.
35. Bryant R, Pawlowski T, Catto J, Marsden G, Vessella R, Rhees B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. Br J Cancer 2012; 106(4): 768-774.
36. Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, et al. Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. Gut 2009; 58(10): 1375-1381.
37. Wang Q, Huang Z, Ni S, Xiao X, Xu Q, Wang L, et al. Plasma miR-601 and miR-760 are novel biomarkers for the early detection of colorectal cancer. PloS One 2012; 7(9): e44398.
38. Ogata-Kawata H, Izumiya M, Kurioka D, Honma Y, Yamada Y, Furuta K, et al. Circulating exosomal microRNAs as biomarkers of colon cancer. PloS One 2014; 9(4): e92921.
39. Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X. Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. Int J Cancer 2010; 127(1): 118-126.
40. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
41. Tsujiura M, Ichikawa D, Komatsu S, Shiozaki A, Takeshita H, Kosuga T, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with gastric cancers. Br J Cancer 2010; 102(7): 1174-1179.
42. Zhou H, Guo J-M, Lou Y-R, Zhang X-J, Zhong F-D, Jiang Z, et al. Detection of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

circulating tumor cells in peripheral blood from patients with gastric cancer using microRNA as a marker. J Mol Med (Berl) 2010; 88(7): 709-117.
43. Tsujiura M, Komatsu S, Ichikawa D, Shiozaki A, Konishi H, Takeshita H, et al. Circulating miR-18a in plasma contributes to cancer detection and monitoring in patients with gastric cancer. Gastric Cancer 2015; 18(2): 271-279.
44. Liu H, Zhu L, Liu B, Yang L, Meng X, Zhang W, et al. Genome-wide microRNA profiles identify miR-378 as a serum biomarker for early detection of gastric cancer. Cancer Lett 2012; 316(2): 196-203.
45. Li C, Li JF, Cai Q, Qiu QQ, Yan M, Liu BY, et al. MiRNA-199a-3p: A potential circulating diagnostic biomarker for early gastric cancer. Ann Surg Oncol 2013; 108(2): 89-92.
46. Zhu C, Ren C, Han J, Ding Y, Du J, Dai N, et al. A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer. Br J Cancer 2014; 110(9): 2291-2299.
47. Gorur A, Fidanci SB, Unal ND, Ayaz L, Akbayir S, Yaroglu HY, et al. Determination of plasma microRNA for early detection of gastric cancer. Mol Biol Rep 2013; 40(3): 2091-2096.
48. Lawrie CH, Gal S, Dunlop HM, Pushkaran B, Liggins AP, Pulford K, et al. Detection of elevated levels of tumour-associated microRNAs in serum of patients with diffuse large B-cell lymphoma. Br J Haematol 2008; 141(5): 672-675.
49. Moussay E, Wang K, Cho J-H, van Moer K, Pierson S, Paggetti J, et al. MicroRNA as biomarkers and regulators in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(16): 6573-6578.
50. Ferrajoli A, Shanafelt TD, Ivan C, Shimizu M, Rabe KG, Nouraee N, et al. Prognostic value of miR-155 in individuals with monoclonal B-cell lymphocytosis and patients with B chronic lymphocytic leukemia. Blood 2013; 122(11): 1891-1899.
51. Bagheri M, Khansarinejad B, Mosayebi G, Moradabadi A, Mondanizadeh M. Diagnostic Value of Plasma miR-145 and miR-185 as Targeting of the APRIL Oncogene in the B-cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Asian Pac J Cancer Prev 2021; 22(1): 111-117.
52. Bagheri M, Khansarinejad B, Mosayebi G, Moradabadi A, Mondanizadeh M. Alterations in The Plasma Expression of mir-15b, mir-195 and the Tumor-Suppressor Gene DLEU7 in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. Rep Biochem Mol Biol 2021; 10(1): 20-29.
53. Fayyad-Kazan H, Bitar N, Najar M, Lewalle P, Fayyad-Kazan M, Badran R, et al. Circulating miR-150 and miR-342 in plasma are novel potential biomarkers for acute myeloid leukemia. J Transl Med 2013; 11: 31.
54. Zhi F, Cao X, Xie X, Wang B, Dong W, Gu W, et al. Identification of circulating microRNAs as potential biomarkers for detecting acute myeloid leukemia. PloS One 2013; 8(2): e56718.
55. Mansouri S, Khansarinejad B, Mosayebi G, Eghbali A, Mondanizadeh M. Alteration in Expression of miR-32 and FBXW7 Tumor Suppressor in Plasma Samples of Patients with T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancer Manag Res 2020; 12: 1253-1259.
56. Bagheri M, Mosayebi G, Mondanizadeh M. Changes in Expression of miR-1297 and PTEN Tumor Suppressor Gene in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. J Mazandaran Univ Med Sci 2021; 31(192): 24-34 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

57. Garofalo M, Croce CM. Role of microRNAs in maintaining cancer stem cells. Adv Drug Deliv Rev 2015; 81: 53-61.
58. Li R, Qian N, Tao K, You N, Wang X, Dou K. MicroRNAs involved in neoplastic transformation of liver cancer stem cells. J Exp Clin Cancer Res 2010; 29(1): 169.
59. Prokopi M, Kousparou CA, Epenetos AA. The secret role of microRNAs in cancer stem cell development and potential therapy: a Notch-pathway approach. Front Oncol 2015; 4: 389.
60. Yang C, Wang C, Chen X, Chen S, Zhang Y, Zhi F, et al. Identification of seven serum microRNAs from a genome-wide serum microRNA expression profile as potential noninvasive biomarkers for malignant astrocytomas. Int J Cancer 2013; 132(1): 116-127.
61. Komatsu S, Ichikawa D, Takeshita H, Tsujiura M, Morimura R, Nagata H, et al. Circulating microRNAs in plasma of patients with oesophageal squamous cell carcinoma. Br J Cancer 2011; 105(1): 104-111.
62. Zheng H, Zhang L, Zhao Y, Yang D, Song F, Wen Y, et al. Plasma miRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for ovarian cancer. PloS One 2013; 8(11): e77853.
63. Zhao A, Li G, Péoc'h M, Genin C, Gigante M. Serum miR-210 as a novel biomarker for molecular diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. Exp Mol Pathol 2013; 94(1): 115-120.
64. Ouyang L, Liu P, Yang S, Ye S, Xu W, Liu X. A three-plasma miRNA signature serves as novel biomarkers for osteosarcoma. Med Oncol 2013; 30(1): 340.
65. Yu S, Liu Y, Wang J, Guo Z, Zhang Q, Yu F, et al. Circulating microRNA profiles as potential biomarkers for diagnosis of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(6): 2084-2092.
66. Yu J, Wang Y, Dong R, Huang X, Ding S, Qiu H. Circulating microRNA-218 was reduced in cervical cancer and correlated with tumor invasion. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138(4): 671-674.
67. Qu KZ, Zhang K, Li H, Afdhal NH, Albitar M. Circulating microRNAs as biomarkers for hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol 2011; 45(4): 355-360.
68. Köberle V, Kronenberger B, Pleli T, Trojan J, Imelmann E, Peveling-Oberhag J, et al. Serum microRNA-1 and microRNA-122 are prognostic markers in patients with hepatocellular carcinoma. Eur J Cancer 2013; 49(16): 3442-3449.
69. Liu C, Liu R, Zhang D, Deng Q, Liu B, Chao H-P, et al. MicroRNA-141 suppresses prostate cancer stem cells and metastasis by targeting a cohort of pro-metastasis genes. Nat Commun 2017; 8: 14270.
70. Ma Y-S, Lv Z-W, Yu F, Chang Z-Y, Cong X-L, Zhong X-M, et al. MicroRNA-302a/d inhibits the self-renewal capability and cell cycle entry of liver cancer stem cells by targeting the E2F7/AKT axis. J Exp Clin Cancer Res 2018; 37: 252.
71. Kogure T, Lin WL, Yan IK, Braconi C, Patel T. Intercellular nanovesicle-mediated microRNA transfer: a mechanism of environmental modulation of hepatocellular cancer cell growth. Hepatology 2011; 54(4): 1237-1248.
72. Li J, Zhang Y, Liu Y, Dai X, Li W, Cai X, et al. Microvesicle-mediated transfer of microRNA-150 from monocytes to endothelial cells promotes angiogenesis. J Biol Chem 2013; 288(32): 23586-23596.
73. Zhang Y, Liu D, Chen X, Li J, Li L, Bian Z, et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration. Mol Cell

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

2010; 39(1): 133-144.

74. Zhuang G, Wu X, Jiang Z, Kasman I, Yao J, Guan Y, et al. Tumour-secreted miR-9 promotes endothelial cell migration and angiogenesis by activating the JAK-STAT pathway. EMBO 2012; 31(17): 3513-3523.
75. Yang M, Chen J, Su F, Yu B, Su F, Lin L, et al. Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion-potentiating microRNAs into breast cancer cells. Mol Cancer 2011; 10(1): 1-13.
76. Eichelser C, Flesch-Janys D, Chang-Claude J, Pantel K, Schwarzenbach H. Deregulated serum concentrations of circulating cell–free microRNAs miR-17, miR-34a, miR-155, and miR-373 in human breast cancer development and progression. Clin Chem 2013; 59(10): 1489-1496.
77. Schwarzenbach H, Milde-Langosch K, Steinbach B, Müller V, Pantel K. Diagnostic potential of PTEN-targeting miR-214 in the blood of breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat 2012; 134(3): 933-941.
78. Chen W, Cai F, Zhang B, Barekati Z, Zhong XY. The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. Tumor Biol 2013; 34(1): 455-462.
79. Wang M, Gu H, Wang S, Qian H, Zhu W, Zhang L, et al. Circulating miR-17-5p and miR-20a: molecular markers for gastric cancer. Mol Med Rep 2012; 5(6): 1514-1520.
80. Zheng Y, Cui L, Sun W, Zhou H, Yuan X, Huo M, et al. MicroRNA-21 is a new marker of circulating tumor cells in gastric cancer patients. Cancer Biomark 2012; 10(2): 71-77.
81. Kim SY, Jeon TY, Choi CI, Kim DH, Kim DH, Kim GH, et al. Validation of circulating miRNA biomarkers for predicting lymph node metastasis in gastric cancer. J Mol Diagn 2013; 15(5): 661-669.
82. Valladares-Ayerbes M, Reboredo M, Medina-Villaamil V, Iglesias-Díaz P, Lorenzo-Patiño MJ, Haz M, et al. Circulating miR-200c as a diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer. J Transl Med 2012; 10(1): 1-14.
83. Chen Q, Ge X, Zhang Y, Xia H, Yuan D, Tang Q, et al. Plasma miR-122 and miR-192 as potential novel biomarkers for the early detection of distant metastasis of gastric cancer. Oncol Rep 2014; 31(4): 1863-1870.
84. Toiyama Y, Hur K, Tanaka K, Inoue Y, Kusunoki M, Boland CR, et al. Serum miR-200c is a novel prognostic and metastasis-predictive biomarker in patients with colorectal cancer. Ann Surg 2014; 259(4): 735-743.
85. Gong L, Wang C, Gao Y, Wang J. Decreased expression of microRNA-148a predicts poor prognosis in ovarian cancer and associates with tumor growth and metastasis. Biomed Pharmacother 2016; 83: 58-63.
86. Wang H, Peng R, Wang J, Qin Z, Xue L. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. Clin Epigenetics 2018; 10(1): 1-10.
87. Kosaka N, Takeshita F, Yoshioka Y, Hagiwara K, Katsuda T, Ono M, et al. Exosomal tumor-suppressive microRNAs as novel cancer therapy: “exocure” is another choice for cancer treatment. Adv Drug Deliv Rev 2013; 65(3): 376-382.
88. Wang H, Tan G, Dong L, Cheng L, Li K, Wang Z, et al. Circulating MiR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer. PloS One 2012; 7(4): e34210.
89. Jung EJ, Santarpia L, Kim J, Esteva FJ, Moretti E, Buzdar AU,et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients. Cancer 2012; 118(10): 2603-2614.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]

90. Cui E-h, Li H-j, Hua F, Wang B, Mao W, Feng X-r, et al. Serum microRNA 125b as a diagnostic or prognostic biomarker for advanced NSCLC patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Acta Pharmacol Sin 2013; 34(2): 309-313.
91. Wang W-T, Chen Y-Q. Circulating miRNAs in cancer: from detection to therapy. J Hematol Oncol 2014; 7(1): 1-9.
92. Liu F, Di Wang X. miR-150-5p represses TP53 tumor suppressor gene to promote proliferation of colon adenocarcinoma. Sci Rep 2019; 9(1): 6740.
93. Fernández-Tussy P, Rodríguez-Agudo R, Fernández-Ramos D, Barbier-Torres L, Zubiete-Franco I, de Davalillo SL, et al. Anti-miR-518d-5p overcomes liver tumor cell death resistance through mitochondrial activity. Cell Death Dis 2021; 12(6): 1-16.
94. Tachibana H, Sho R, Takeda Y, Zhang X, Yoshida Y, Narimatsu H, et al. Circulating miR-223 in oral cancer: its potential as a novel diagnostic biomarker and therapeutic target. PloS One 2016; 11(7): e0159693.
95. Cui M, Wang H, Yao X, Zhang D, Xie Y, Cui R, et al. Circulating microRNAs in cancer: potential and challenge. Front Genet 2019; 10: 626.
96. Penyige A, Márton É, Soltész B, Szilágyi-Bónizs M, Póka R, Lukács J, et al. Circulating miRNA profiling in plasma samples of ovarian cancer patients. Int J Mol Sci 2019; 20(18): 4533.
97. Saavedra N, Rojas G, Herrera J, Rebolledo C, Ruedlinger J, Bustos L, et al. Circulating miRNA-23b and miRNA-143 Are Potential Biomarkers for In-Stent Restenosis. Biomed Res Int 2020; 2020: 2509039.
98. Dufresne S, Rébillard A, Muti P, Friedenreich CM, Brenner DR. A review of physical activity and circulating miRNA expression: implications in cancer risk and progression. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2018; 27(1): 11-24.
99. Valihrach L,Androvic P,Kubista M. Circulating miRNA analysis for cancer diagnostics and therapy. Mol Aspects Med 2020; 72: 100825.
100. Hamam R, Hamam D, Alsaleh KA, Kassem M, Zaher W, Alfayez M, et al. Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. Cell Death Dis 2017; 8(9): e3045.
101. Armand-Labit V, Pradines A. Circulating cell-free microRNAs as clinical cancer biomarkers. Biomol Concepts 2017; 8(2): 61-81.
102. Zelli V, Compagnoni C, Capelli R, Cannita K, Sidoni T, Ficorella C, et al. Circulating MicroRNAs as Prognostic and Therapeutic Biomarkers in Breast Cancer Molecular Subtypes. J Pers Med 2020; 10(3): 98.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-12-10]