

## *The Expression of MicroRNA-146a in Adenomatous Polyps and Colorectal Cancer*

Parmis Notghi<sup>1</sup>,  
Samaneh Khorrami<sup>2</sup>,  
Hossein Vazini<sup>3</sup>

<sup>1</sup> MSc in Biology, College of Basic Science, Islamic Azad University, Hamedan Branch, Hamedan, Iran

<sup>2</sup> Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Assistant Professor, Department of Nursing, College of Basic Science, Islamic Azad University, Hamedan Branch, Hamedan, Iran

(Received June 15, 2015 ; Accepted July 27, 2015)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancer. Its incidence has increased in Iran during the last 25 years. Micro-RNAs are used as new approach in cancer researches. The roles of miR-146a have been detected in different tumors. This study aimed at investigating the expression of microRNA146 in tumor tissue of colorectal adenocarcinoma in various stages of colorectal cancer using Real Time PCR.

**Materials and methods:** In this experimental study, 70 paraffin blocks from 50 patients and 20 healthy individuals (during 2012-2014) were studied. The total amount of RNA in tissues was deparaffinized using RNA extraction kit and the RNA concentration was measured by NanoDrop®. miR-146a from total RNA was extracted by qRT\_PCR. The expression of miR-146a gene was studied by light cycler and  $2^{-\Delta\Delta CT}$  was applied to measure the gene expression. Data was analyzed using ANOVA and paired t-test.

**Results:** Significant differences were seen in expression of mir-146a in adenomatous polyps and colorectal cancer tumors (stage I-IV) compared with those of the healthy tissues ( $P < 0.05$ ) which were associated with increase in mir-146a expression.

**Conclusion:** Increase in the expression of mir-146a is directly associated with development of cancer in pre-cancer (adenocarcinoma) and advanced cancer.

**Keywords:** Colorectal cancer, gene, miR-146a, adenocarcinoma

## بررسی میزان بیان miRNA-146a در پولیپ های آدنوماتوز و سرطان کولورکتال

پارمیس نطقی<sup>۱</sup>سمانه خرمی<sup>۲</sup>حسین وزینی<sup>۳</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** سرطان کولورکتال یکی از متداول ترین انواع سرطان است. در طی ۲۵ سال گذشته، بروز این سرطان در ایران افزایش یافته است. اخیراً میکروRNAها نگرش جدیدی را در تحقیقات سرطان ایجاد کرده اند. نقش های مختلف miRNA-146a در تومورهای مختلف مشخص شده است. هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان miR-146a در بافت تومور آدنوکارسینوم کولورکتال و مراحل مختلف سرطان کولورکتال با استفاده از روش Real Time PCR بوده است.

**مواد و روش ها:** در مطالعه تجربی حاضر تعداد ۷۰ بلوک پارافینی (۵۰ بیمار و ۲۰ فرد سالم) طی سال های ۹۱ تا ۹۳ در بیمارستان فیروزگر تهران مورد بررسی قرار گرفت. مقدار کل RNAهای موجود در بافت ها دپارافینه شده و با استفاده از کیت استخراج RNA، استخراج و غلظت RNA توسط دستگاه نانودراپ اندازه گیری شد. miR-146a توسط qRT-PCR از کل RNA استخراج شد. میزان بیان ژن miR-146a با استفاده از دستگاه لایت سایکلر بررسی و توسط روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  اندازه گیری شد و با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۹ و آزمون ANOVA و T-test زوجی مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** در میزان بیان miR-146a پولیپ های آدنوماتوز و بافت توموری سرطان کولورکتال (stage I-IV) نسبت به بافت نرمال کولورکتال تفاوت معنی داری وجود داشت ( $p < 0/05$ ) که این تفاوت با افزایش میزان بیان miR-146a همراه بوده است.

**استنتاج:** افزایش میزان بیان miR-146a با میزان پیشرفت سرطان در مراحل پیش سرطانی (آدنوکارسینوم) و سرطان در مراحل ابتدایی و پیشرفته ارتباط مستقیم دارد.

**واژه های کلیدی:** سرطان کولورکتال، ژن، miR-146a، آدنوکارسینوم

### مقدمه

سرطانی در کولون، رکتوم و آپاندیس بروز می کند (۳). عوامل محیطی و عوامل ژنتیکی از جمله عوامل تاثیر گذار در بروز این سرطان می باشند (۴). براساس گزارش سازمان ثبت ملی سرطان، سالانه در ایران نزدیک به یک میلیون نفر به سرطان کولورکتال مبتلا می شوند. علاوه بر

سرطان کولورکتال (CRC)، سومین سرطان شایع در جهان است. شیوع این سرطان در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش می باشد (۱). سرطان کولورکتال یک تومور ناهمگن شامل جمعیتی از سلول های متفاوت با خواص متمایز می باشد (۲)، که در پی رشد سلول های

E-mail: hossein\_vazini@yahoo.com

**مؤلف مسئول:** حسین وزینی - همدان: دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه پرستاری

۱. کارشناسی ارشد زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

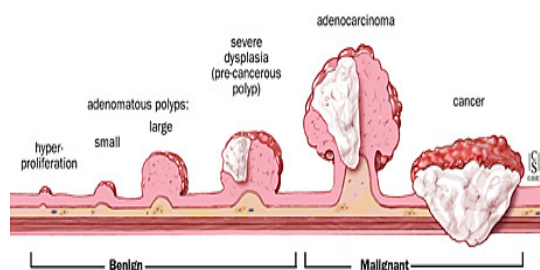
۲. استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳. استادیار، گروه پرستاری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۴/۲ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۵/۵

این، در طی ۲۵ سال گذشته، بروز این سرطان در ایران افزایش یافته است (۵). این سرطان در ایران، سومین سرطان شایع در زنان و پنجمین سرطان شایع در مردان می‌باشد (۶). تشخیص سرطان کولورکتال در مراحل اولیه از پیشرفت سرطان جلوگیری کرده و منجر به افزایش بقا بیماران می‌شود.

آدنوماها، شایع‌ترین و مهم‌ترین نوع پاتولوژیک پولیپ‌های کولون و زمینه‌ساز تومورهای کولون می‌باشند (۷). تبدیل پولیپ‌های آدنوماتوز به ضایعات بدخیم "آدنوم-کارسینوم" نامیده می‌شود (۸) (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: مراحل پیشرفت پولیپ آدنوماتوز و تبدیل آن به ضایعات بدخیم آدنوم-کارسینوم (۹)

تشخیص به موقع پولیپ آدنوماتوز با استفاده از کولونوسکوپی و سیگموئیدوسکوپی می‌تواند مانع از پیشرفت و ایجاد سرطان آدنوم و هم‌چنین سرطان کولورکتال شود (۹). میکروRNAها، زیرگروه بزرگ و کلاس جدیدی از RNAهای غیر کدکننده تک رشته‌ای ۱۸-۲۵ نوکلئوتیدی هستند که می‌توانند به عنوان انکوژن و یا مهارکننده تومور از طریق مهار بیان ژن‌های هدف وابسته به سرطان عمل کنند که این کار را از طریق اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی 3'UTR انتهای mRNAها انجام داده و باعث مهار ترجمه mRNA یا القاء تجزیه آن می‌شوند (۱۰). توجه بیش از پیش به ساختار و عملکردهای میکروRNAها در چند سال اخیر به دلیل نقش‌های مختلف آن‌ها در فرآیندهای بیولوژیکی چون آپتوز، ترشح انسولین، خون‌سازی، ریخت‌زایی، تمایز

بافتی، ایمنی، بیماری‌های ویروسی و سرطان می‌باشد (۱۱). یکی از انواع میکروRNAها، miR-146a می‌باشد که ژن آن بر روی کروموزوم ۵ و در موقعیت 34q5 واقع شده است (۱۲). تحقیقات نشان داده است که میکروRNAها نقش کلیدی در پیدایش، بهبود و تحول بدخیمی‌ها دارند. عملکردهای مختلف این میکروRNAها در سرطان‌های مختلف شناسایی شده است (جدول شماره ۱). از این رو، مطالعه و شناخت انواع میکروRNAها در مراحل مختلف سرطان می‌تواند باعث پیش‌آگهی و درک بهتر از آسیب‌شناسی سرطان شود.

جدول شماره ۱: افزایش بیان در شماری از سرطان‌ها عملکردهای مختلف آن و miR-146a

سرطان	عملکرد miR-146a
سرطان پاپیلاری تیروئید	افزایش خطر ابتلا به سرطان (۱۳)
سرطان پستان	سرکوب متاستاز و مهار تهاجم EGFR، مهار بیان IRAK1، مهار بیان TRF6، مهار بیان NF-κB (۱۴)
HRPC (هورمون مقاوم به درمان سرطان پروستات)	کاهش تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز (۱۵)
سرطان لوزالمعده	مهار تهاجم (۱۶)
کارسینوم سلول کبدی	کاهش اثر داروی ضد سرطان (۱۷)
سرطان معده	مهار مهاجرت و تهاجم (۱۸)
سرطان پروستات	سرکوب رشد تومور (۱۹)
گلیوما بزرگسالان	سرکوبگر تومور (۲۰)
سرطان دهانه رحم (سرویکس)	ترویج تکثیر سلولی (۲۱)
آلوسی سلول	افزایش رشد تومور (۲۲)
NK / T لنفوم سلول	سرکوب تومور (۲۳)
لوسی حاد لنفوبلاستیک	افزایش خطر ابتلا به سرطان خون (۲۴)
سرطان ریه	مهار رشد تومور و مهاجرت (۲۵)
سرطان سلول سنگفرشی دهان	ترویج و تکثیر سلول (۲۶)

## مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر تعداد ۷۰ نمونه (۵۰ بیمار و ۲۰ نرمال جهت کنترل منفی) که در طی سال‌های ۹۱ تا ۹۳ به بیمارستان فیروزگر تهران مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. کلیه تحقیقات در مرکز تحقیقات گوارش بیمارستان دکتر شریعتی تهران انجام گرفت.

### استخراج RNA و رونویسی معکوس

پس از مراجعه به فایل‌های پاتولوژی موجود در

۳۰ ثانیه صورت گرفت و در پایان مرحله طویل شدن (Extension) در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  به مدت ۱ دقیقه انجام شد. در مطالعه حاضر از روش  $\Delta\Delta\text{CT}$  بهره گرفته شد. این روش با فرض برابری راندمان تکثیر (Efficiency) بین ژن مورد نظر و ژن مرجع مقایسه صورت گرفت. با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۹ و آزمون های T-test زوجی و ANOVA داده ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

تعداد ۷۰ بلوک پارافینی (۱۶ مورد در مراحل I و II سرطان با میانگین سنی  $55/1 \pm 27/5$  سال، ۱۵ مورد در مراحل III و IV سرطان با میانگین سنی  $59/4 \pm 27$  سال و ۱۹ مورد پولیپ آدنوماتوز با میانگین سنی  $58/2 \pm 15$  سال و ۲۰ نمونه نرمال) مورد بررسی قرار گرفت (جدول شماره ۳) و میزان بیان miRNA-146a توسط روش  $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$  اندازه گیری شد نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معنی داری وجود دارد ( $p < 0.05$ ). میزان بیان miRNA-146a در پولیپ های آدنوماتوز و مراحل مختلف سرطان کولورکتال نسبت به بافت نرمال افزایش معنی داری داشته است (جدول شماره ۴). همچنین، میزان بیان miRNA-146a با پیشرفت سرطان افزایش می یابد و مقدار بیان miRNA-146a در پولیپ های آدنوماتوز نسبت به مراحل ابتدایی سرطان، کم تر و میزان بیان miRNA-146a در مراحل پیشرفته سرطان نسبت به مراحل ابتدایی و آدنوماتوز پیشرفت قابل توجهی داشته است. از این رو همبستگی بین میزان بیان miRNA-146a با مراحل مختلف بیماری می تواند به عنوان یک پیش آگهی برای تعیین وضعیت بیمار باشد.

جدول شماره ۳: ویژگی های دموگرافیک افراد مورد مطالعه

مشخصات	مرحله III, IV	مرحله I, II	پولیپ های آدنوماتوز	سطح معنی داری
تعداد (درصد)	۳۰ (۵۰/۱۵)	۳۲ (۵۰/۱۶)	۱۸ (۵۰/۱۹)	
جنسیت (زن/مرد)	۸/۷	۵/۱۱	۹/۱۰	۰/۴۳۳

بیمارستان فیروزگر تهران و پیدا نمودن موارد مورد نظر (بلوک های بافت های نرمال، بلوک های پولیپ های آدنوماتوز با دیسپلازی خفیف، بلوک های پولیپ های آدنوماتوز با دیسپلازی شدید، بلوک های بافت توموری سرطان در مراحل I-IV (در قسمت ایلئوم و رکتوم) از بلوک های مناسب با استفاده از دستگاه میکروتوم برش هایی به قطر ۵ تا ۱۰ میکرون، تهیه شد. جهت پارافین زدایی بلوک ها از پروتکل ترکیبی اتانول و زایلین استفاده گردید. استخراج RNA توسط کیت جداکننده RNA ساخت شرکت exiqon دانمارک طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام شد. جهت مقایسه میزان بیان mir-146a در بافت های سرطانی نسبت به بافت های سالم از ژن snord-47 به عنوان کنترل داخلی استفاده گردید. رونویسی معکوس (سنتز cDNA) از ژن های miR146a و SNORD-47 توسط کیت رونویسی معکوس ساخت شرکت Qiagen آمریکا طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت انجام شد. تبدیل cDNA به DNA و انجام RT-PCR توسط کیت (LightCycler Fast Start DNA Master SYBR Green) ساخت شرکت Qiagen آمریکا طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت نیز انجام شد. توالی و ویژگی پرایمرهای طراحی شده این کیت در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

جدول شماره ۲: توالی و ویژگی پرایمرهای طراحی شده کیت LightCyclerFastStart DNA Master SYBR Green

نام ژن	توالی پرایمر	دمای اتصال (درجه سانتی گراد)
miR-146a	F- 5'TCCGTGAGAACTGAATTCC-3'	۶۰
SNORD-47	F-5ATCACTGTAAAACCG TTCCA-3'	۶۰
Common Reverse	R-5GAGCAGGGTCCGAGGT-3'	۶۰

نمونه های تهیه شده توسط دستگاه لایت سایکلر ورژن ۳/۵ طی ۴۰ سیکل، هر سیکل دارای ۳ مرحله، به قرار انجام گرفت: در مرحله واسرشت سازی (Initial Denaturation) دو رشته در دمای  $95^{\circ}\text{C}$  به مدت ۳۰ ثانیه از هم جدا شدند. سپس مرحله اتصال پرایمرها (Primer Annealing) در دمای  $60^{\circ}\text{C}$  به مدت

جدول شماره ۴: میزان بیان در بافت نرمال، پولیپ و بافت سرطانی در دو جنس زن و مرد miR146a

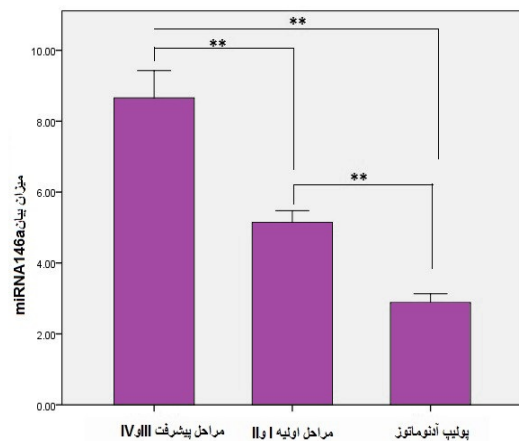
جنسیت	میزان بیان miR146a در بافت نرمال	میزان بیان miR146a در بافت دیسپلازی خفیف	میزان بیان miR146a در بافت دیسپلازی شدید	میزان بیان miR146a I	میزان بیان miR146a II	میزان بیان miR146a III	میزان بیان miR146a IV
مرد	۱	۳/۰۳	۴/۲۸	۴/۹۲	۶/۰۶	۱۰/۵۵	۱۰/۵۵
زن	۱	۲/۸۲	۳/۴۸	۴/۹۲	۵/۲۷	۸/۵۷	۱۰/۵۲

APC، جهش در بتا کتین و یا جهش ژنهای دیگر مانند K-RAS، P53 و فاکتورهای رشد TGF-beta می باشند (۲۸). جهش های متوالی در ژنهای انکوژن یا مهار کننده سرطان از کلیدی ترین مسیرهای مولکولی در رشد گسترش سرطان روده بزرگ می باشند (۲۹). میکروRNAها می توانند به عنوان انکوژن و یا مهار کننده تومور از طریق مهار ژنهای هدف وابسته به سرطان عمل کنند (۳۰، ۳۱).

در مطالعه Li و همکاران میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی و نرمال پانکراس به صورتی بود که میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی کارسینوما پانکراس نسبت به بافت نرمال افزایش معنی داری داشته است (۱۷). نتایج حاصل از مطالعه حاضر نیز نشان دهنده این موضوع است که میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی نسبت به بافت نرمال افزایش قابل توجهی داشته است. هم چنین میزان بیان miR-146a با پیشرفت مراحل سرطان رابطه مستقیم داشته است. این در حالی است که میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی چون سینه، پروستات و پاپیلاری تیروئید با کاهش میزان بیان miR146a رو به رو بوده است. از سوی دیگر میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی چون سرطان معده در برخی مراحل مانند تهاجم گره لنفی و سیاهرگی با کاهش میزان بیان miR146a رو به رو بوده است (۱۹). اما در سایر مراحل سرطانی میزان بیان miR146a افزایش یافته است.

در بعضی از سرطانها همانند سرطان سرویکس میزان بیان miR146a در بافت های سرطانی که فقط در مراحل ابتدایی بودند، افزایش داشته است و این افزایش باعث افزایش تکثیر سلول های سرطانی شده است (۲۳).

مطابق نمودار شماره ۱ میزان بیان miR-146a در مراحل III و IV در مقایسه با مراحل I و II و پولیپ های آدنوماتوز به طور قابل توجهی افزایش یافته است. علاوه بر این، میزان بیان miR-146a در مراحل I و II نسبت به پولیپ های آدنوماتوز افزایش قابل توجهی داشته است ( $p > 0.05$ ).



نمودار شماره ۱: مقایسه ی میزان بیان miR146a در پولیپ آدنوماتوز، مراحل اولیه و پیشرفته سرطان کولورکتال

## بحث

بروز سرطان روده بزرگ در سه دهه اخیر در ایران افزایش قابل توجهی داشته است. شیوع آدنوماها به عنوان شایع ترین و مهم ترین نوع پاتولوژیک پولیپ های کولون و زمینه ساز تومورهای کولون با افزایش سن بالا می رود (۲۷). بهترین مشخصه سرطان کولورکتال توجه به پاتوژن و حوادث مولکولی است. جهش ها، انکوژن ها، ژن های سرکوب کننده تومور و ژن های ترمیمی تعیین کننده توسعه و پیشرفت سرطان از آدنوم به بیماری متاستاتیک هستند. در سطح DNA این تغییرات تجمعی هستند و شامل

miR146 می‌باشد که منجر می‌شود شکل و نوع جفت باز تغییر یابد در نتیجه این فرآیند باعث کاهش و یا افزایش سطح بیان pre-miR-146a و در نهایت کاهش و یا افزایش سطح بیان miR146 خواهد شد. پلی مورفیسم‌ها عامل حساسیت متفاوت افراد نسبت به ایجاد بیماری و واکنش به درمان دارویی می‌باشند، از این رو پلی مورفیسم‌ها در آینده نه چندان دور مبنایی برای طبابت خواهند بود (۳۳). امروزه مطالعات گسترده و متعددی روی ارتباط تغییرات ژنتیکی و خطر ابتلا به انواع بیماری‌ها و سرطان‌ها صورت می‌گیرد (۳۴). نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان می‌دهد که وجود miR-146a می‌تواند به عنوان یک پیش‌آگهی برای تشخیص سرطان روده بزرگ در مراحل اولیه باشد. با این امید که در آینده تمرکز بر رابطه بین miR-146a و مسیرهای سیگنالینگ سرطان بتواند نگرش جدیدی در راستای ارتقای پیش‌گیری، تشخیص، شناسایی و درمان بیماری و افزایش بقا به وجود آورد.

### سپاسگزاری

از دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان و بیمارستان فیروزگر و مرکز تحقیقات گوارش دکتر شریعتی تهران که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند تشکرو قدردانی به عمل می‌آید.

مطالعه Li و همکاران نشان می‌دهد که افزایش بیان miR146a در اینترلوکین b1 باعث کاهش بیان پروتئین SMAD4 (یک پروتئین میانجی در پاسخ به پیام‌های فاکتور رشد) و هم‌چنین کاهش VEGF در سلول‌های غضروفی موش می‌شود که این کاهش بیان پروتئین SMAD4 به دلیل بخش سنجاج سری miR146a می‌باشد و از سوی دیگر افزایش بیان miR146a می‌تواند باعث ایجاد مسیر آبتاری جدیدی در ایجاد پاسخ پاتوژنیک در اینترلوکین b1 شود (۳۲). هم‌چنین در مطالعه Mei و همکاران که با هدف مقایسه دو گروه سلول‌های بافت سرطانی سینه و بافت نرمال سینه انجام گرفت، مشاهده شد که میزان بیان miR146 برگیرنده فاکتور رشد اپی‌تلیالی EGFR تاثیرگذار بوده و بیان آن باعث مهار متاستاز در این سلول‌ها شده است. از آنجایی که مقدار EGFR کاهش یافته است بنابراین افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی بیش‌تر می‌شود، در واقع اعتقاد بر این است که miR146 می‌تواند تا حدودی مسیرهای EGFR و NF-kb را تنظیم کند. هم‌چنین اخیراً نشان داده شده است که افزایش miR146 در گلیوبلاستوماها به دلیل مهار 3'UTR موجود در mRNA، NOTCH1 تاثیر ضد توموری دارد (۲۱). اما این که چرا میزان بیان miR146 در برخی از سرطان‌ها کاهش و در برخی دیگر با افزایش رو به رو بوده است، مربوط به پلی مورفیسم یا چندشکلی تک نوکلئوتیدی

### References

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer* 2010; 127(12): 2893-2917.
2. Gutman M, Fidler IJ. Biology of human colon cancer metastasis. *World J Surg* 1995; 19(2): 226-234.
3. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. Adenomatous lesions of the large bowel: an autopsy survey. *Cancer* 1979; 43(5): 1847-1857.
4. Monajemmi AR. *Cancer*. Second ed. Tehran: Azadmhr Publication; 2000.
5. Azadeh S, Moghimi-Dehkordi B, Fatem SR, Pourhoseingholi MA, Ghiasi S, Zali MR. Colorectal cancer in Iran: an epidemiological study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2008; 9(1): 123-126.
6. Kolahdoozan S, Sadjadi A, Radmard AR, Khademi H. Five common cancers in Iran. *Arch Iran Med* 2010; 13(2): 143-146.

- 
7. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. Adenomatous lesions of the large bowel. An autopsy survey. *Cancer* 1979; 43(5): 1847-1857.
  8. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins pathologic basis of diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B Saunders; 1999. p. 290-291, 831-833.
  9. Image. Available at: [www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS\\_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS\\_Page\\_ID=EEA2CD91-3276-4123-BEE B-BAF1984D20C7](http://www.hopkinscoloncancercenter.org/CMS/CMS_Page.aspx?CurrentUDV=59&CMS_Page_ID=EEA2CD91-3276-4123-BEE B-BAF1984D20C7). Accessed May 2, 2014.
  10. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS. Prevention of Colorectal Cancer by Colonoscopic Polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329(27): 1977-1981.
  11. Zuo H-J, Zhang S-N. MicroRNA and cancer. *Internat J Pathol Clin Med* 2007; 27,493-7.
  12. Giovannetti E, Erozezi A, Smit J, Danesi R, Peters GJ. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications. for clinical practice. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81(2): 103-122.
  13. Büssing I, Slack FJ, Grosshans H. let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer. *Trends Mol Med* 2008; 14(9): 400-409.
  14. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity myeloproliferation, and cancer in mice. *J Exp Med* 2011; 208(6): 1189-1201.
  15. Chou C-K, Chen R-F, Chou F-F, Chang H-W, Chen Y-J, Lee Y-F, et al. miR-146b is highly expressed in adult papillary thyroid carcinomas with high risk features including extrathyroidal invasion and the BRAFV600E mutation. *Thyroid* 2010; 20(5): 489-494.
  16. Hurst DR, Edmonds MD, Scott GK, Benz CC, Vaidya KS, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulates miR-146, which suppresses breast cancer metastasis. *Cancer Res* 2009; 69(4): 1279-1283.
  17. Lin S-L, Chiang A, Chang D, Ying S-Y. Loss of mir-146a function in hormone-refractory prostate cancer. *RNA* 2008; 14(3): 417-424.
  18. Li Y, VandenBoom TG, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA, et al. miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res.* 2010; 70(4): 1486-1495.
  19. Tomokuni A, Eguchi H, Tomimaru Y, Wada H, Kawamoto K, Kobayashi S, et al. miR-146a suppresses the sensitivity to interferon- $\alpha$  in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 414(4): 675-680.
  20. Kogo R, Mimori K, Tanaka F, Komune S, Mori M. Clinical significance of miR-146a in gastric cancer cases. *Clin Cancer Res* 2011; 17(13): 4277-4284.
  21. Xu B, Wang N, Wang X, Tong N, Shao N, Tao J. MiR146a suppresses tumor growth and progression by targeting EGFR pathway and in apERKdependent manner in castrationresistant prostate cancer. *Prostate* 2012; 72(11): 1171-1178.
  22. Mei J, Bachoo R, Zhang C-L. MicroRNA-146a inhibits glioma development by targeting Notch1. *Mol Cell Biol* 2011; 31(17): 3584-3592.
  23. Wang X, Tang S, Le S-Y, Lu R, Rader JS, Meyers C. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PloS ONE* 2008; 3(7): 2557.
  24. Tomita M, Tanaka Y, Mori N. MicroRNA miR146a is induced by HTLV1 tax and increases the growth of HTLV1 infected Tcells. *Int J Cancer* 2012; 130(10): 2300-2309.

25. Paik JH, Jang J-Y, Jeon YK, Kim WY, Kim TM, Heo DS, et al. MicroRNA-146a downregulates NFκB activity via targeting TRAF6 and functions as a tumor suppressor having strong prognostic implications in NK/T cell lymphoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17(14): 4761-4771.
26. Hasani S-S, Hashemi M, Eskandari-Nasab E, Naderi M, Omrani M, Sheybani-Nasab M. A functional polymorphism in the miR-146a gene is associated with the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a preliminary report. *Tumour Biol* 2014; 35(1): 219-225.
27. Chen G, Umelo IA, Lv S, Teugels E, Fostier K, Kronenberger P, et al. miR-146a inhibits cell growth, cell migration and induces apoptosis in non-small cell lung cancer cells. *PloS One* 2013; 8(3): e60317.
28. Rickert RR, Auerbach O, Garfinkel L, Hammond EC, Frasca JM. Adenomatous lesions of the large bowel An autopsy survey. *Cancer*. 1979; 43(5): 1847-1857.
29. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer a proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. *Nat Med* 2011; 17(3): 320-329.
30. Wang WS, Chen PM, Su Y. Colorectal carcinoma: from tumorigenesis to treatment. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63(6): 663-671.
31. Wouters MD, Van Gent DC, Hoeijmakers JH, Pothof J. MicroRNAs the DNA damageresponse and cancer *Mutat-Res. Mult Res* 2011; 717(1-2): 54-66.
32. Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett* 2009; 285(2): 116-126.
33. Li J, Huang J, Dai L, Yu D, Chen Q, Zhang X, et al. miR-146a an IL-1b responsive miRNA induces vascular endothelial growth factor and chondrocyte apoptosis by targeting Smad4. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(2): R75.
34. Wang J, Pang GS, Chong SS, Lee CG. SNP web resources and their potential applications in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 2012; 13(7): 978-990.
35. Dunning AM, Healey CS, Pharoah PD, Teare MD, Ponder BA, Easton DF. A Systematic Review Of Genetic Polymorphisms and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8(10): 843-854.