REVIEW ARTICLE

The Role of MicroRNA-21 in Colorectal Cancer and Its Potential Value as a Predictive, Diagnostic and Prognostic Biomarker: A Review Article

Tayebeh Ranjbarnejad[1],
Fatemeh Ranjbarnejad[2],
Massoud Saidijam[3]

[1] MSc in Biotechnology, Molecular Medicine Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
[2] MSc in Medical Genetics, Research Center for Genetic and Molecular Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran
[3] Professor, Department of Genetics and Molecular Medicine, Molecular Medicine Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

(Received May 19, 2018 ; Accepted August 7, 2018)

Abstract

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common types of cancers worldwide. Despite the improved therapeutic and diagnostic strategies and screening programs, morbidity and mortality of CRC is still considerable. Currently, most common approaches for diagnosis of CRC are colonoscopy and fecal occult blood test (FOBT). Because of the invasive nature of colonoscopy and low sensitivity of FOBT, it is essential to find precise and noninvasive methods for early diagnosis, monitoring, and control of colorectal cancer. In recent years, there has been growing interest in finding sensitive and non-invasive molecular biomarkers by evaluating expression profiles of miRNAs in patients with colorectal cancer. Many studies have shown the important role of microRNAs in regulating the expression of genes involved in tumorigenesis, which has led researchers to evaluate their ability in diagnosis and treatment of various cancers such as colorectal cancer. In this regard, miR-21 was studied in many researches. miR-21 is one of the earliest identified cancer-promoting 'oncomiRs', targeting numerous tumor suppressor genes associated with proliferation, apoptosis, and invasion. Overexpression of miR-21 is observed in colorectal cancer and some other cancers. Recent studies have focused on the diagnostic and prognostic value of miR-21 and its implication in drug resistance of human cancers. The present study is a review of recent findings on the role of miR-21 in the regulation of target genes involved in colorectal carcinogenesis and its potential as a diagnostic and prognosis biomarker in this cancer.

Keywords: colorectal neoplasms, miR-21, biomarker

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (169): 192-209 (Persian).

*** Corresponding Author: Massoud Saidijam -** Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran (E-mail: sjam110@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۶۹ بهمن سال ۱۳۹۷ (۲۰۹-۱۹۲)

نقش microRNA-21 در سرطان کولورکتال و قابلیت آن به عنوان یک بیومارکر پیش بینی کننده، تشخیصی و پیش آگهی: مقاله مروری

طیبه رنجبرنژاد[۱]
فاطمه رنجبرنژاد[۲]
مسعود سعیدی جم[۳]

چکیده

سرطان کولورکتال یکی از رایج‌ترین انواع سرطان‌ها در سراسر جهان می‌باشد. مرگ‌ومیر و شیوع سرطان کولورکتال با وجود پیشرفت روش‌های تشخیصی و درمانی و برنامه‌های غربال‌گری هنوز قابل ملاحظه می‌باشد. در حال حاضر، کولونوسکوپی و سنجش خون مخفی مدفوع (FOBT) رایج‌ترین روش‌ها برای تشخیص سرطان کولورکتال هستند. به علت ماهیت تهاجمی کولونوسکوپی و حساسیت پایین روش FOBT، یافتن روش‌های دقیق و غیرتهاجمی برای تشخیص اولیه، پایش و کنترل سرطان کولورکتال ضروری به نظر می‌رسد. در سال‌های اخیر، علاقه زیادی به یافتن بیومارکرهای مولکولی حساس و غیر تهاجمی با ارزیابی پروفایل‌های بیانی miRNAها در بیماران دارای سرطان کولورکتال به وجود آمده است. مطالعات بسیاری نقش مهم microRNAها را در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در تومورزایی نشان داده است که محققین را به ارزیابی قابلیت آن‌ها در تشخیص و درمان سرطان‌های مختلف از قبیل سرطان کولورکتال واداشته است. در این زمینه، miR-21 در مطالعات بسیاری مورد توجه قرار گرفته است. miR-21 یکی از اولین oncomiRهای شناخته شده در القای سرطان است که ژن‌های سرکوبگر تومور متعددی که مرتبط با تکثیر، آپوپتوز و تهاجم هستند را مورد هدف قرار می‌دهد. بیان بیش از حد miR-21 در سرطان کولورکتال و برخی از سرطان‌های دیگر مشاهده شده است. مطالعات اخیر بر ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی miR-21 و همچنین نقش آن در مقاومت دارویی سرطان‌های انسان تمرکز کرده‌اند. مطالعه حاضر، مروری بر یافته‌های اخیر مرتبط با نقش miR-21 در تنظیم ژن‌های هدف دخیل در سرطان زایی کولورکتال و قابلیت آن به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی و پیش‌آگهی در این سرطان می‌باشد.

واژه های کلیدی: سرطان کولورکتال، miR-21، بیومارکر

مقدمه

سرطان، علت اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و دومین علت مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه می‌باشد(۱). سرطان های سیستم گوارشی به طور عمده شامل سرطان معده، کولورکتال و هپاتوسلولار، منجر به بیشترین شیوع و مرگ و میر می‌گردند(۲). سرطان کولورکتال (Colorectal cancer CRC) با بیش از ۱/۲ میلیون مورد جدید و ۶۰۰۰۰۰ مرگ سالانه در سراسر جهان، رایج‌ترین سرطان در سیستم گوارشی

مولف مسئول: مسعود سعیدی جم– همدان: چهارراه خواجه رشید، بلوار آیت اله کاشانی، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی E-mail:sjam110@yahoo.com
۱. کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. کارشناسی ارشد ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان، زنجان، ایران
۳. استاد، گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۲/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۷/۳/۱۲ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۵/۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

می‌باشد(۳). همچنین سرطان کولورکتال به‌عنوان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران، سومین سرطان رایج درمردان و چهارمین سرطان رایج در زنان به ترتیب با نرخ شیوع ۸/۳-۸/۱ و ۷/۵-۶/۵ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر ایرانی می‌باشد(۴). با وجود بهبود روش‌های درمانی و تشخیصی و برنامه‌های غربالگری، شیوع و مرگ و میر سرطان کولورکتال هنوز چشمگیر می‌باشد(۵). نرخ بالای مرگ و میر در این سرطان به طور محسوسی با مرحله تشخیص بیماری مرتبط است. برای بقای بیشتر بیماران، تشخیص بیماری در مرحله I/IIa بسیار بهتر از مراحل بعدی می‌باشد. گزارش شده است که نرخ بقای ۵ ساله در مرحله I بیش‌تر از ۹۳ درصد اما در مرحله IV به کم‌تر از ۸ درصد می‌رسد(۶). بنابراین تشخیص سرطان کولورکتال در مراحل اولیه برای زندگی طولانی‌تر بیماران با اهمیت می باشد. در حال حاضر روش‌های غربالگری سرطان کولورکتال به‌طور معمول شامل کولونوسکوپی و سنجش خون مخفی در مدفوع (fecal occult blood test (FOBT) می‌باشد. اگرچه کولونوسکوپی معتبرترین ابزار تشخیصی در دسترس می‌باشد اما به علت تهاجمی بودن، هزینه بالا و طبیعت ناخوشایند آن برای بسیاری از بیماران قابل پذیرش نمی‌باشد. از طرفی روش‌های کم‌تر تهاجمی از قبیل FOBT نیز حساسیت پایینی برای تشخیص سرطان کولورکتال دارند(۷). از آن‌جایی که یافتن اهداف مولکولی برای درمان سیستم گوارشی می‌تواند به بهبود بقای بیماران دارای بیماری کشنده کمک کند، مطالعات بسیاری بر شناسایی فاکتورهای بیولوژیکی درگیر در پیش‌آگهی ضعیف بیماران تمرکز یافته‌اند(۲). بنابراین شناسایی بیومارکرهای جدید و دقیق‌تر با استفاده از روش‌های با تهاجم کم‌تر برای تشخیص سرطان کولورکتال در مراحل اولیه و همچنین پیش‌آگهی و پیش‌بینی پاسخ به درمان در این بیماری حائز اهمیت می‌باشد(۸). به منظور درمان موفق و تشخیص بهتر سرطان، مارکرهای مولکولی در فازهای مختلف بیماری مورد نیاز می‌باشد. به تازگی بیومارکرهای محدودی برای تشخیص مطمئن سرطان در مراحل اولیه شناسایی شده‌اند(۹). در بین بیومارکرها، مارکرهای RNA از قبیل microRNAها (miRNA) به‌طور رایجی در سرطان‌های گوارشی مورد بررسی قرار گرفته‌اند(۱۰) و به عنوان کاندیدهای بالقوه‌ای برای تشخیص اولیه سرطان، در بافت، مدفوع و سرم قابل تشخیص می‌باشند(۸). microRNAها مولکول‌های غیر کدکننده‌ای با طول ۲۵-۱۸ نوکلئوتید می‌باشند که با هدف گیری mRNA در تنظیم بیان ژن‌ها نقش دارند و با تنظیم ژن‌های درگیر در فرآیندهای مرتبط با سرطان‌زایی در تمایز، تکثیر، آپوپتوز و متاستاز سلول‌های سرطانی دخالت می‌کنند(۱۱). بیوژنز miRNA در هسته و سیتوپلاسم انجام می‌گیرد. در طی این فرآیند، رونویسی از ژن‌های miRNA یک miRNA اولیه (pri-miRNA) تولید می‌کند. بعد از پردازش pri-miRNA بوسیله آنزیم Drosha در هسته، pre-miRNA (در حدود ۷۰ نوکلئوتید) تولید می‌شود. pre-miRNA به سیتوپلاسم منتقل می‌شود و در سیتوپلاسم پردازش نهایی توسط آنزیم Dicer انجام می‌شود. عملکرد Dicer یک RNA دو رشته ای شامل یک رشته راهنما و یک رشته مسافر تشکیل می‌دهد. رشته مسافر تخریب می‌شود و رشته راهنما با اتصال به کمپلکس خاموش‌کننده القا شده با miRNA (RNA-induced silencing complex RISC RNA) بالغ را تولید می‌کند؛ سپس کمپلکس RISC فعال شده mRNA هدف را هدف گیری می‌کند(۱۲). تنظیم نامناسب miRNAهای خاصی در بسیاری از سرطان‌های انسان گزارش شده است و نقش مهم miRNAها به عنوان فاکتورهای اپی ژنتیکی در پاتوژنز سرطان کولورکتال در مطالعات بسیاری ارزیابی و تایید شده است؛ بنابراین miRNAها می‌توانند به عنوان بیومارکر مولکولی برای تشخیص وپیش آگهی سرطان استفاده شوند(۱۳). miR-21 یکی از miRNAهایی است که به‌طور گسترده‌ای در سرطان‌های متعدد بررسی شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

است. مطالعات نشان داده‌اند کـه بیـان miR-21 بـه طـور قابل توجهی در اکثـر سـرطان‌هـا شـامل سـرطان پسـتان، سرطان مری، سرطان معده، سرطان کولورکتال، سـرطان هپاتوسلولار، سرطان پانکراس، گلیوبلاسـتوما، لوسـمی، لنفومـای سـلول B، کلانژیوکارسـینوما، سـرطان ریـه، کارسینومای سلول سنگفرشی سر و گـردن، سـرطان سـلول سنگفرشی زبان، سرطان گـردن و سـرطان پروسـتات افـزایش مـی‌یابـد. ایـن miRNA بـا تکثیـر، آپوپتـوز و مهـاجرت سلولی مـرتبط بـوده و همچنـین تهـاجم و متاسـتاز را در سلول‌های سرطانی القا می‌کند(۸،۱۰،۱۷-۱۴). یافته‌هـای اخیـر نشان می‌دهند که miR-21 در بیمـاران مبـتلا بـه سـرطان کولورکتال به صورت نابجا بیان می‌شود و بیان غیرعادی آن با تشخیص و پـیش‌آگهـی سـرطان کولورکتـال مـرتبط است. به هرحال بیش‌تر تحقیقات بر روی نمونـه‌هـای بـه نسبت کمی انجام شده است و همچنین در تعداد محـدودی از مطالعات نتایج متناقضی مشاهده شـده اسـت؛ بنـابراین در این مطالعه، مروری جامع بر تحقیقات اخیر در مـورد نقش miR-21 در سـرطان کولورکتـال و قابلیـت آن بـه عنوان یک بیومارکر بالقوه برای تشخیص و پیش‌آگهـی سرطان انجام شده است؛ با این امید کـه اطلاعـات ارائـه شده به فهم بهتری از پاتوژنز و توسعه روش‌های درمـانی و تشخیصی جدید برای این بیماری منجر شود.

مواد و روش ها

در ایـن مطالعـه مـروری روایتـی جسـتجوی منـابع مختلف در پایگاه‌های اطلاعـاتی PubMed، Proquest، Science Direct، Scopus و موتور جستجوی Google Scholar و پایگاه‌های داخلی Scientific Information Database (SID)، Magiran و Iranmedex تا ژانویه سال ۲۰۱۸ انجام گرفت. در این مطالعه محدودیت زبـانی اعمـال نشد و مقالاتی که عنوان آن‌ها با موضـوع مـورد مطالعـه همخوانی نداشت، حذف شدند. جستجو در ایـن مطالعـه بـا استفاده از کلیدواژه‌هـای اسـتاندارد MeSH [" MIRN21" microRNA" AND "Colorectal Neoplasms"[Mesh] در PubMed و ترکیبـی از کلیـدواژه‌هـای زیـر در سـایر پایگاه‌های اطلاعاتی انجام شد:
[miR-21 OR microRNA-21 OR miRNA-21 OR hsa-mir-21] AND [Colorectal OR Colon] AND [Cancer OR Neoplasm]

یافته‌ها

ژن های هدف miR-21 در سرطان کولورکتال

شـواهد بسـیاری نقـش miR-21 را بـه عنـوان یـک فاکتور کلیـدی بـرای شـروع، پیشـرفت و متاسـتاز انـواع گسترده‌ای از تومورها با عملکرد هـدف گیـری ژن‌هـای سرکوب‌گر تومـور متعـدد تاییـد مـی‌کننـد. ۲۱۰ هـدف پیش‌بینی شـده از miR-21 در پایگـاه داده TargetScan (http://www.targetscan.org/) و ۱۷۵ مورد در پایگـاه داده Pictar (http://pictar.mdcberlin.de/) گـزارش شـده است. اگرچه تنها تعداد کمی از این اهـداف بـا تجـارب آزمایشـگاهی تاییـد شـده‌انـد، امـا بسـیاری نیـز تـاکنون ناشناخته باقی مانده‌انـد. بـه هرحـال اهـداف تاییـد شـده miR-21 نقش قابل توجهی در چرخـه سـلول، آپوپتـوز، مهاجرت، تمایز و خود تجدیدی سـلول بنیـادی دارنـد و نسـبت بزرگـی از ایـن اهـداف در شـروع سـرطان، ترانسفورماسـیون، تهـاجم و متاسـتاز درگیـر مـی‌باشـند. همان‌طور که قـبلاً ذکـر شـد، بیـان miR-21 در سـرطان کولورکتال به صورت غیر عادی می‌باشد و این بیان غیر عادی با پیشرفت وپیش‌آگهی ضعیف در این بیماران مرتبط می‌باشد. بنابراین درک مکانیسم‌هـای عملکـرد miR-21 و شناسایی اهداف پایین دسـت آن در سـرطان کولورکتـال حائز اهمیت می‌باشد(۱۸). یکی از ژن‌های هدف مسـتقیم miR-21، PDCD4(Programmed Cell Death 4) اسـت. PDCD4 به عنوان یـک ژن سـرکوبگر تومـور در پـایین دست مسیر PI3K-mTor فعالیت می‌کنـد و سـطح بیـان آن ارتباط معکوسی را با miR-21 در برخی از بافـت هـا و رده‌های سلولی توموری از قبیـل سـرطان کولورکتـال نشان داده است(۱۹). این ارتباط معکوس در هر مرحله‌ای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

ازپیشرفت تومور (مرحله A Dukes، B، C و D) مشاهده شده است که پیشنهاد دهنده این است که ممکن است سطح PDCD4 mRNA به طور منفی توسط miR-21 در هر مرحله توموری سرطان کولورکتال تنظیم شود(۲۲-۲۰). علاوه بر این Asangani و همکارانش مهار PDCD4 توسط miR-21 را بررسی کردند و دریافتند که بیان بیش از حد miR-21 باعث می‌شود که سلول‌های توموری پیوند شده به مدل موشی، با شدت بیشتری تهاجم و متاستاز پیدا کنند. همچنین PDCD4 به طور منفی توسط miR-21 القا کننده تهاجم و متاستاز در سلول‌های Colo206f تنظیم می‌شود. هنگامی که این سلول‌ها با miR-21 ترانسفکت آلوده شدند، گزارشگر لوسیفراز دربردارنده 3'-UTR PDCD4 به‌طور برجسته‌ای مهار شد و بیان miR-21 در Colo206f افزایش یافت ولی با وجود کاهش شدید پروتئین PDCD4، بیان mRNA آن تغییری نکرد. در مقابل، ترانسفکشن RKO با anti-miR-21 فعالیت این سازه را افزایش داده و این سلول‌ها توانستند بیان پروتئین PDCD4 را افزایش‌دهند که نشان‌دهنده اینست که PDCD4 به صورت منفی توسط miR-21 کنترل می‌شود(۱۹). به طور مشابهی افزایش بیان miR-21 در سلول‌های HCT-116 از طریق ترانسفکشن پایدار منجر به کاهش بیان PDCD4 شده است(۲۳). یک ژن سرکوبگر تومور به نام Sprouty2 (Spry2) از دیگر اهداف ژنی miR-21 می‌باشد. اعضای خانواده Sprouty در پیام رسانی گیرنده تیروزین کینازی در پاسخ به فاکتورهای رشد درگیر هستند و همچنین در تنظیم مسیر map کیناز نقش دارند(۱۶). در مطالعه‌ای گزارش شده است که Spry2 رشد رده سلولی HCT-11 سرطان کولورکتال را مهار کرده و منجر به پیش‌برد آپوپتوز و القای حساسیت به 5-FU و متفورمین می‌شود؛ اما با ناک‌دان miR-21 در این سلول‌ها بیان Spry2 افزایش می‌یابد و منجر به کاهش سرعت تکثیر سلول‌های HCT-116 می‌شود که نشان دهنده اینست که عملکرد Spty2 در سرطان کولورکتال توسط miR-21 تنظیم می‌شود(۲۴). PTEN (phosphatase and tensin homolog) فسفاتازی است که از طریق تنظیم منفی مسیر پیام‌رسانی PI3K-AKT عمل می‌کند(۲۵) و به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور در سرطان‌های مختلفی جهش می‌یابد و تکثیر، رشد و آپوپتوز سلول‌ها را تنظیم می‌کند(۲۶). مطالعات نشان داده‌اند که بیان و پروتئین PTEN در بافت‌های توموری در مقایسه با بافت‌های غیر توموری اطراف به طور عمده‌ای کاهش می‌یابد(۲۸،۲۷). همچنین مشاهده شده است که بیان PTEN با بیان miR-21 در بافت‌های توموری کولورکتال و سلول‌های HTC-116 ارتباط معکوسی دارد و توانایی تکثیر و مهاجرت سلول HTC به طور برجسته‌ای با مهار miR-21 سرکوب می‌شود. مهار miR-21 می‌تواند بیان PTEN را در رده‌های سلولی HCT-116 افزایش دهد که نشان‌دهنده این است که miR-21 می تواند حالت بیولوژیکی بدخیمی را از طریق غیرفعال سازی ژن هدف PTEN، تشدید کند(۲۷). miR-21 فسفریلاسیون focal adhesion kinase و بیان MMP2/9 (matrixmetalloprotease 2/9) که هر دو از واسطه‌های پایین دست PTEN و دخیل در مهاجرت و متاستاز هستند را تغییر می‌دهد. تنظیم کاهشی PTEN به وسیله miR-21 احتمالاً منجر به افزایش بیان مسیر PI3K-AKT یا MMPs و در نهایت افزایش بقا و تحرک سلولی می‌شود(۲۹). سنجش لوسیفراز یکی از روش‌های رایج برای تایید اهداف مستقیم miRNAها می‌باشد.

در مطالعه‌ای Xiong و همکارانش پلاسمیدهای گزارشگر- لوسیفرازی دربردارنده قطعات نوع وحشی یا 3'-UTR موتانت از PTEN را ساختند و به همراه مهار کننده miR-21 به داخل سلول‌های HCT-11 ترانسفکت کردند و نشان دادند که مهارکننده miR-21 هنگامی که به همراه پلاسمید گزارشگر نوع وحشی ترانسفکت می‌شود، به‌طور برجسته‌ای فعالیت نسبی لوسیفراز را افزایش می‌دهد اما پلاسمید گزارشگر موتانت، افزایش فعالیت لوسیفراز به واسطه مهارکننده miR-21 را از بین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

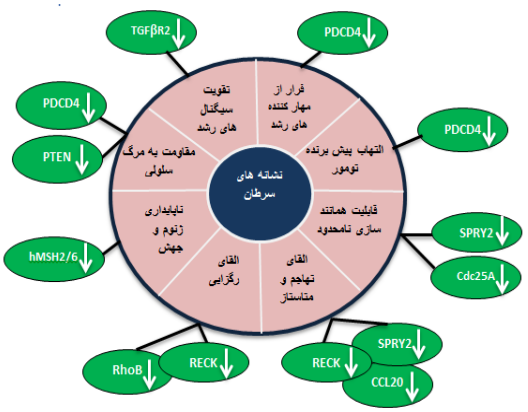
می‌برد که این موضوع نشان می‌دهد miR-21، PTEN را با اتصال مستقیم به 3'-UTR آن مهار می‌کند(۲۷). miR-21 به طور مستقیم همولوگ mutS انسانی ۲ و ۶ (hMSH2/6) که با هم کمپلکس ترمیم تشخیص جفت باز ناجور ((DNA mismatch repair (MMR) تشکیل می‌دهند را هدف‌گیری می‌کند. اختلال عملکرد در این مسیر باعث می‌شود که سلول‌های سرطانی کولورکتال به 5-Fluoruracil (5-FU)، یک داروی شیمی درمانی که منجر به آسیب DNA و القای یک مسیر آپوپتوز/ترمیم می‌شود، مقاوم شوند. با فرار از این مسیر سلول‌های آسیب دیده به تکثیر ادامه می‌دهند. کاهش بیان این کمپلکس احتمالاً به عنوان یک شاخص بازده درمانی در سرطان کولورکتال محسوب می‌شود. به علاوه تومورهای کولورکتال که سطح بالایی از miR-21 را بیان می‌کنند، بیان کاهش یافته‌ای از پروتئین همولوگ ۲ mutS (hMSH2) و همولوگ ۶ mutS (hMSH6) را نشان می دهند به صورتی که مشاهده شده است ترانسفکشن miR-21 در سلول‌های Colo-320DM و SW620 بیان hMSH2/6 را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد(۲۶). همچنین سلول‌های SW480، HCT-116 و RKO که با یک نوکلئیک اسید locked (LNA) بر علیه miR-21 (anti -miR-21) ترانسفکت شدند، افزایش بیان پروتئین hMSH2 و hMSH6 را نشان دادند. در تایید این یافته می توان اشاره کرد که Deng و همکارانش جایگاه اتصال miR-21 را در 3'- hMSH2 UTR دچار جهش نمودند، به طوری‌که این گزارشگر موتانت دیگر به miR-21 پاسخ نمی‌داد(۳۰). RECK (reversion-induced cystine-rich protein with Kazal motifs) یک مهارکننده ماتریکس متالوپروتئیناز (MMP) لنگری غشا است که با مهار تجزیه غشای پایه توسط MMPs نقش مهمی در سرکوب تهاجم سلول توموری و متاستاز دارد و به سلول‌های توموری اجازه ورود به جریان خون و تهاجم به بافت‌های دیگر را می‌دهد(۱۶). RECK به عنوان یک هدف مستقیم miR-21 شناسایی شده است و در بسیاری از سرطان‌ها به شدت مهار شده است(۳۱، ۳۲). RECK به طور عمده از طریق MMPs شامل MMP9، MMP2 و MMP14 که در متاستاز و رگ‌زایی تومور درگیر هستند فعالیت می‌کند. در مجموع این مشاهدات نشان می‌دهند که miR-21 احتمالاً تحرک سلولی را با تنظیم بیان MMPها از طریق PTEN و RECK افزایش می‌دهد(۳۴،۳۳). فیبروبلاست‌هایی که miR-21 را به صورت پایدار بیان می‌کنند، کاهش بیان mRNA و پروتئین RECK را نشان داده‌اند و فیبروبلاست‌های روده‌ای اولیه ترانسفکت شده با miR-21 نیز کاهش بیان RECK را نشان داده‌اند اما در پلاسمیدهای کنترل، بیان RECK در سطح پایه مشاهده شده است(۳۵). علاوه بر این موارد، سلول‌های سرطان کولورکتال (SW480، SW116، SW620، Caco2، LM 1863، DLD1، COLO320، HCT-116، RKO) ترانسفکت شده با miR-21 می‌توانند به‌طور عمده‌ای بیان ژن‌های (Chemokine(C-C motif)ligand 20) CCL20، RhoB (Ras homolog gene family, member B)، Cdc25A (Cell division cycle 25 A)، TIAM1 (T Cell Lymphoma Invasion And Metastasis 1) و (Transforming growth factor beta-receptor type II) TGFβR2 را که از ژن‌های شناخته شده در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با سرطان هستند، مهار کنند. در مقابل، تیمار این سلول‌ها با anti-miR-21 به طور محسوسی بیان همه این ژن‌های هدف را افزایش داده است(۳۸-۳۶). TGFβR2 که به‌عنوان یکی از اهداف miR-21 در برخی از سرطان‌ها شناسایی شده است، گیرنده‌ای برای TGFβ می‌باشد که پروتئین‌ها را فسفریله و جابه‌جایی آن‌ها را به هسته تسهیل کرده و متعاقب آن ژن‌های درگیر در تکثیر را تنظیم می‌کند(۱۶) مطالعات نشان داده‌اند که بیان بیش از حد miR-21 در سلول‌های HCT-116 می‌تواند بیان TGFβR2 را کاهش داده و بیان β-catenin، c-Myc، Cyclin-D و فعالیت TCF/LEF را تقویت کند که با افزایش تشکیل تومور

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

در موش SCID همراه است(۲۳). در مقابل، سلول‌های HCT-116 ترانسفکت شده با TGFβR2 فعالیت لوسیفرازی TCF/LEF را متوقف کرده از دست داده و بیان β-catenin، c-Myc و Cyclin-D را کاهش می‌دهند که نشان می‌دهد که miR-21 با تاثیر بر پیام‌رسانی TGFβR2 نقش مهمی را در تنظیم بنیادی بودن (stemness) ایفا می‌کند. کموکاین CCL20 به عنوان یکی دیگر از اهدف تنظیمی miR-21 در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال گزارش شده است(۲۳). بیان لیگاند کموکاین CCL20 و گیرنده آن در سرطان کولورکتال به‌طور عمده‌ای افزایش یافته و در افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی دخیل می‌باشد. گزارش شده است که miR-21 بیان یک سازه لوسیفرازی دربردارنده 3'-UTR CCL20 mRNA را تنظیم می‌کند. و بیان بیش از حد miR-21 با ترانسفکشن پیش ساز miR-21 منجر به کاهش قابل توجه سطوح بیان ژن، mRNA و پروتئین CCL20 در دو رده سلولی سرطان کولورکتال (SW480 و SW620) و کاهش قابل توجه تنها در سطح پروتئین CCL20 در رده سلولی Caco-2 می‌شود(۳۷). RhoB از خانواده GTPaseهای کوچکی است که می‌تواند تکثیر سلولی، بقا، تهاجم و متاستاز را در سرطان محدود نماید. مشاهده شده است که بیان بیش از حد miR-21 یا یک RhoB siRNA (si-RhoB) در سلول‌های SW1116، به طور عمده‌ای قابلیت تکثیر این سلول‌ها را تقویت کرده و از طرفی منجر به کاهش قابل توجهی در سرعت آپوپتوز می‌شود(۳۸). جالب توجه است که سلول‌های SW1116 ترانسفکت شده با miR-21 یا si-RhoB افزایش قابل توجهی را در فعالیت تهاجمی نشان می‌دهند و به طور مشابه مهار بیان بیش از حد miR-21 یا RhoB در سلول‌های Colo320، به‌طور برجسته‌ای تکثیر و فعالیت‌های تهاجمی این سلول‌ها را سرکوب می‌نماید. از طرفی آپوپتوز سلولی تقویت یافته نشان دهنده این است که محور پیام‌رسانی miR-21–RhoB تکثیر و تهاجم را در سلول‌های سرطانی کولورکتال تنظیم می‌کند(۳۸). Cdc25A یک تنظیم‌کننده چرخه سلول است. miR-21 به طور مستقیم به جایگاه هدف در Cdc25A 3'UTR متصل شده و در شرایط استرس، بدون تاثیر بر آپوپتوز، با سرکوب بیان آن منجر به تنظیم پیشرفت چرخه سلول می‌شود(۳۹). در سلول‌های سرطان کولون، کمبود سرم و آسیب DNA، بیان miR-21ای را القا می‌کند که در سرطان‌های کولون با بیان بیش از حد Cdc25A، کاهش یافته بود. به طور مشابه مشاهده شده است که هایپوکسی، سطح پروتئین و Cdc25A mRNA را در سلول‌های سرطانی کولون کاهش می‌دهد و منجر به توقف فاز S با یک کاهش جمعیت میتوتیک می‌شود. این کاهش به p21 و miR-21 وابسته است که هر دو در طول هایپوکسی در سلول‌های سرطانی کولون افزایش بیان می‌یابند(۴۰). علاوه بر این Wang و همکارانش نشان دادند که miR-21 تکثیر سلول‌های RKO و DLD1 را به دنبال نبود سرم سرکوب می‌کند و انتقال G1/S را از طریق Cdc25A به تاخیر می‌اندازد و همچنین نقطه بازرسی G2/M متاثر از آسیب DNA را از طریق Cdc25A تنظیم می‌کند(۳۹). همچنین برخی از مطالعات تاثیر miR-21 را بر ژن‌های دخیل در مسیرهای التهابی و تومورزایی از قبیل آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX2/PTGS2) نشان داده‌اند. افزایش بیان COX2/PTGS2 و محصول آن PGE2، که در القای مسیرهای التهابی و تومورزایی دخیل هستند در سرطان کولورکتال مشاهده شده است(۵، ۴۱). محققان مشاهده نموده‌اند که سطح بالای بیان miR-21 با سطح بالای بیان ژن‌های درگیر در پاسخ‌های التهابی در سرطان کولورکتال مرتبط است(۴۳،۴۲). همچنین miR-21 بیان محصولات ژنی که تجزیه PGE2 را کاتالیز می‌کنند، کاهش می‌دهد و رشد تومور را در یک مدل زنوگرافت تسریع می‌کند(۴۴). به طور مشابه Kosuke Mima و همکارانش یک میانکنش قابل توجه بین سطح بیان miR-21 و PTGS1 مشاهده کردند و پیشنهاد دادند که

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

رابطه پیش‌آگهی نامساعد در تومورهای دارای بیان بالای miR-21 در سرطان‌هایی با PTGS2 بالا شدیدتر از سرطان‌هایی با PTGS2 پایین یا فاقد PTGS2 می‌باشد(۴۵). مجموع این یافته‌ها بر این موضوع دلالت دارد که miR-21 ژن‌های هدف بسیاری را که در ارتباط با سرطان کولورکتال هستند، تنظیم می‌کند و احتمالاً miR-21 از طریق تنظیم این ژن‌ها نقش مهمی را در سرطان کولورکتال ایفا می‌کند (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: تنظیم ژن های هدف توسط miR-21 در سرطان کولورکتال. miR-21 با اثر بر ژن های هدف دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی مختلف منجر به القای فرآیند سرطانزایی شده و در تحریک رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و تهاجم و متاستاز تومور نقش دارد. در این تصویر برخی از اهداف مولکولی که در سرطان کولورکتال تحت تاثیر miR-21 قرار می گیرند، نشان داده شده است. فلش ها با جهت پایین کاهش بیان ژن ها را توسط miR-21 نشان می دهد

نقش miR-21 به عنوان یک بیومارکر تشخیصی و پیش‌آگهی سرطان کولورکتال

طیف گسترده‌ای از مطالعات نشان داده‌اند که miRNAها بیومارکرهای موثری برای تشخیص و پیش‌آگهی سرطان هستند(۴۶). حضور miRNAها در بافت‌های مختلف از قبیل مدفوع، ادرار و سرم خون آن‌ها را به اهدافی عالی برای توسعه بیومارکرهای مولکولی موثر تبدیل کرده است. تاکنون، چندین miRNA جالب توجه به عنوان بیومارکرهای مولکولی سرطان کولورکتال کاندید شده‌اند. با این وجود ارائه یک نظر قطعی در این زمینه مشکل به نظر می‌رسد(۸). از طرفی تنظیم نابجای miR-21 در انواعی از سرطان‌های مختلف شناسایی شده است و مسیرهای مهم بسیاری که در ترانسفورماسیون، تهاجم و متاستاز درگیر هستند را تنظیم می‌کند. همچنین در مطالعات مختلفی بیان غیرعادی miR-21 در سرطان کولورکتال مشاهده شده و افزایش سطح بیان آن در بافت توموری، پلاسما، سرم و مدفوع بیماران مبتلا به این سرطان گزارش شده است(۴۷).

بیان نابجای miR-21 در بافت توموری

مطالعات نشان داده‌اند که بیان miRNAها در تومورها بسیار متفاوت از بیان آن‌ها در سلول‌های نرمال است. بیان تغییر یافته miRNA با نوع تومور، مرحله و متغیرهای بالینی اختصاصی مرتبط می‌باشد. در مطالعه‌ای با بررسی پروفایل بیانی ۲۱ miRNA در مقیاس گسترده‌ای در ۵۴۰ نمونه انسانی از شش نوع تومور جامد پستان، کولون، ریه، پانکراس، پروستات و معده، miR-21 تنها miRNAای بود که افزایش بیان را در همه شش نوع سرطان فوق نشان داد(۴۸).

مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که بیان miR-21 به طور قابل توجهی در تومورهای کولورکتال در مقایسه با بافت‌های نرمال اطراف بالاتر است(۵۱-۴۹). همچنین با توجه به فاز بالینی بیماری، miR-21 بیان بالاتری را در نمونه‌های توموری در مراحل III, IV بیماران سرطان کولورکتال در مقایسه با نمونه‌های نرمال نشان می‌دهد(۵۳،۵۲). Faltejskova و همکارانش تفاوت بیان عمده‌ای را در بیان miR-21 بین مراحل I و II و همچنین بین مراحل I و IV با سطوح بیان بالاتر در مراحل پیشرفته‌تر سرطان کولورکتال مشاهده کردند(۵۴). علاوه بر این Vicinus و همکارانش نشان دادند که بیان بالای قابل توجه miR-21 به مراحل T، G و مراحل بالینی پیشرفته (III+IV ، G3+G4 و T3+T4) مرتبط می‌باشد(۵۵). به طور مشابه Oue و همکارانش دریافتند که سطوح بیان miR-21 در موارد T4 نسبت به موارد T1، T2 و T3 و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

بیان miR-21 در موارد (N1) node-positve در مقایسه با موارد (N0) node-negative به طور برجسته‌ای بالاتر است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که بیان افزایش یافته miR-21 با یک هیستولوژی توموری تهاجمی‌تری نسبت به تومور اولیه مرتبط می‌باشد(۵۶). بیان miR-21 در تومورهای اولیه‌ای که متاستاز نداده‌اند نسبت به بافت‌های کولونی نرمال اطراف افزایش نشان می‌دهد؛ همچنین افزایش بیان miR-21 در تومورهای اولیه که متاستاز داده‌اند نسبت به تومورهایی که متاستاز نداده‌اند مشاهده شده است. این موضوع نشان می‌دهد که گرایش قابل توجهی بین سطوح بالاتر miR-21 و پیشرفت بیماری وجود دارد(۵۷).

بیان بالای miR-21 در بافت‌ها به طور قابل توجهی به اندازه تومور، مرحله تومور، تهاجم عروقی، مثبت بودن گره لنفی، متاستاز به فواصل دور و تمایز ضعیف مرتبط می‌باشد(۵۹،۵۸،۲۷،۲۰). مطالعات نشان داده است که نرخ بقای عمومی (overall survival (OS) و بقای بدون بیماری (disease-free survival (DFS) در بیماران دارای بیان بالای miR-21 به طور قابل توجهی از بیمارانی با بیان پایین‌تر miR-21 وخیم‌تر می‌باشد و سطح بیان miR-21 در بافت سرطان کولورکتال غیر مستقل از فاکتورهای پیش‌آگهی برای OS و DFS می‌باشد(۶۰،۴۲،۲۰). قابل توجه است که افراد دارای بیان بالای miR-21 نسبت به آن‌هایی که بیان پایین‌تری دارند، به طور قابل توجهی مرگ و میر بیش‌تری نشان می‌دهند(۵۶). یک مطالعه با پیگیری ۲۲ ماهه در بین بیمارانی که به منظور درمان تحت عمل جراحی قرار گرفتند، نشان داد که افرادی که عود بیماری را بعد از عمل جراحی نشان دادند نسبت به آن‌هایی که بدون عود باقی ماندند، دارای بیان بالاتری از miR-21 بودند(۲۱).

همچنین قابلیت پیش‌آگهی miR-21 به‌طورگسترده‌ای در حداقل ۱۰کارآزمایی مستقل شامل ۲۰۳۹ بیمار سرطان کولورکتال از سال ۲۰۰۸ ارزیابی شده است(۶۱): Nielsen و همکارانش بیان miR-21 را با استفاده از آنالیز هیبریداسیون in situ نیمه کمی نمونه‌های بافتی غوطه‌ور در پارافین و فیکس شده با فرمالین از ۱۹۷ بیمار در مرحله II در سرطان کولورکتال بررسی کردند و دریافتند که رنگ‌آمیزی شدید برای miR-21 به طور قابل توجهی با بقای بدون بیماری (DFS) و بقای کلی (OS) کم‌تری مرتبط است(۶۲). علاوه بر این، یک کارآزمایی گذشته نگر رابطه بین miRNAها و مرحله II سرطان کولون را در یک جمعیت چینی سنجید. شش miRNA شاخص منتخب شامل چهار miRNA با تنظیم مثبت (miR-21، miR-20، miR-103 و miR-106) و دو miRNA با تنظیم منفی (miR-143 و miR-215) برای پیش بینی عود بیماری ارزیابی شدند که در ۴۶ درصد از افراد دارای خطر بالا و ۱۵ درصد از افراد دارای خطر پایین، عود بیماری رخ داد(۶۳). در سرطان کولون، یک تحقیق مشهور شامل دو کوهورت است: در کوهورت Maryland، در افرادی که شیمی درمانی شده بودند، بیان بالای miR-21 در تومور با بقای کلی وخیم‌تری همراه بود که نشان می‌دهد بیان بالای miR-21 با پیامد درمانی ضعیف همراه می‌باشد. در کوهورت Hong Kong نیز بیان بالای miR-21 در تومور با یک پاسخ ضعیف به درمان مرتبط بود(۴۲، ۶۴). به طور مشابه Schetter و همکارانش نشان دادند که بیان بیش از حد miR-21 با پیش آگهی بد و پاسخ ضعیف‌تر به شیمی درمانی در سرطان کولورکتال همراه است(۶۵،۴۲).

آنالیز RNA جداسازی شده از نمونه‌های فریز شده در دو مطالعه مستقل نشان داده است که بیان بالای miR-21 در بافت‌های تومور کولورکتال با مرگ و میر بیش‌تری همراه است. miR-21 پیش‌آگهی بدی برای مرحله II یا III سرطان کولورکتال دارد که قابلیت آن را به عنوان یک شاخص پیش آگهی برای سرطان کولورکتال اثبات می‌کند(۴۲). نتایج موافق در دیگر بدخیمی‌هایی که افزایش بیان miR-21 را نشان داده‌اند نیز گزارش شده است. در این مطالعات افزایش بیان miR-21 با پیش‌آگهی و پیامد درمانی وخیم‌تر در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

سرطان‌های ریه(۶۶)، کولون(۶۷)، پانکراس(۶۸)، پستان(۶۹)، سر و گردن(۷۰)، زبان(۷۱)، آستروسیتوما(۷۲) و لوسمی لنفوسیتیک مزمن (۷۳) همراه بوده است. همچنین در مطالعه‌ای با برآورد بیان miR-21 در بافت توموری کولورکتال در ۱۰۶ بیمار سیاه پوست و ۲۳۹ بیمار سفید پوست، مشاهده شد که بیان بالای miR-21 با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران سفید پوست در مرحله IV سرطان کولورکتال همراه است. نتایج این مطالعه مشابه با سایر یافته‌های ذکر شده در قبل نشان داد که بیان بالای miR-21 در مراحل پیشرفته سرطان کولورکتال با متاستاز به بافت‌های دورتر و بقای کم‌تر بیماران مرتبط است(۲۰، ۷۴). علاوه بر این Vickers و همکارانش مشاهده کردند که بیان بالای miR-21 در مرحله IV سرطان کولورکتال از مرحله II و III رایج تر است. در این مطالعه، بیان بالای miR-21 به عنوان یک شاخص پیش آگهی در بیماران مرحله IV سرطان کولورکتال معرفی شده است(۵۷). همچنین Kristina Schee و همکارانش بیان شش miRNA (miR-21، miR-92a، miR-31، miR-101، miR-106a، miR-145) را در تومورهای ۱۹۳ بیمار دارای سرطان کولورکتال بررسی کردند. در این مطالعه miR-21 بالاترین بیان را نسبت به مرجع (RNU44) نشان داد اما برخلاف دیگر یافته‌ها در این مطالعه هیچ ارتباط قابل توجهی بین بیان miR-21 و سوابق بالینی و پاتولوژیکی و پیامد بیماری در سرطان کولورکتال یافت نشد(۴۹). در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهند که سطوح miR-21 همراه با پیشرفت سرطان کولورکتال افزایش می‌یابد و بیان miR-21 می‌تواند به عنوان یک بیومارکر موثر برای پیش‌بینی پیش‌آگهی در نظر گرفته شود.

بیان نابجای miR-21 در پلاسما، سرم و مدفوع بیماران

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که miRNAهای مشتق از تومور در پلاسما و سرم انسان به طور قابل ملاحظه‌ای به صورت پایدار هستند و برای اندازه‌گیری بیومارکرها برای تشخیص تومور به اندازه کافی وجود دارند(۷۵). این miRNAها به وسیله تومورها به فرم یک اگزوزوم برای پیشبرد ارتباطات سلولی ترشح می‌شوند. اگزوزوم‌ها وزیکول‌های غشایی کوچکی هستند که بسته به منشا سلول‌های ترشح کننده پروتئین، لیپیدها، mRNAs و miRNAs را در خود جای می‌دهند و miRNAها در این وزیکول‌های فعال زیستی از ریبونوکلئازهای سلولی محافظت می‌شوند(۷۶). اگزوزوم‌ها می‌توانند از خون بیماران با استفاده از سانتریفیوژ افتراقی یا با استفاده از مارکرهای توموری جداسازی شوند. بنابراین یک روش راحت و غیر تهاجمی برای تشخیص تومور در اختیار می‌گذارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که miRNAهای اگزوزومی توجه زیادی را به عنوان بیومارکرهای تشخیصی سرطان به خود جلب کرده‌اند(۷۸،۷۷). Ogata Kawata و همکارانش، سطوح اگزوزومی بالاتری از miR-21 را در سرم بیماران سرطانی کولورکتال اولیه حتی در فاز اولیه بیماری (مرحله I TNM) نسبت به کنترل‌های سالم مشاهده کردند که بعد از جراحی برش تومور به طور قابل توجهی کاهش یافته بود. نسبت مثبت واقعی (true positive rate) miR-21 برای تشخیص سرطان کولورکتال ۶۱/۴ درصد بود که نشان می‌دهد که miR-21 اگزوزومی سرم احتمالاً بیومارکر مفیدی برای تشخیص زودهنگام تومورهای کولورکتال اولیه باشد(۷۹). به طور مشابهی، آنالیز سرم از ۱۲ بیمار دارای سرطان کولورکتال که برای درمان تحت عمل جراحی بوده‌اند، نشان داد که سطح بیان افزایش یافته miR-21 در سرم بیماران سرطان کولورکتال بعد از عمل جراحی نسبت به قبل از عمل، به‌طور برجسته‌ای کاهش یافته است(۵۸). Atsushi Yamada و همکارانش در یک کوهورت، بیان miR-21 و هشت miRNA کاندید دیگر را در سرم ۱۶۰ بیمار دارای نئوپلازی کولورکتال اولیه بررسی کرده و نشان دادند که سطح سرمی miR-21، miR-29a و miR-125b در بیماران دارای نئوپلازی کولورکتال اولیه در مقایسه با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

گروه کنترل بالاتر بود. AUC برای این miRNAها به ترتیب به میزان ۰/۷۰۶، ۰/۷۴۱ و ۰/۸۰۶ گزارش شده است(۸۰). در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شده است که سطوح سرمی miR-21، قابلیت تشخیص بیماران سرطان کولورکتال را از کنترل دارد(۰/۹۱۹ = AUC , ۰/۸۶۷ تا ۰/۹۵۸ = CI ۹۵ درصد) و بیان بالای miR-21 به شدت به اندازه تومور، متاستاز به فواصل دور و بقای ضعیف مرتبط می‌باشد(۵۸). در مطالعه‌ای دیگر، Jie Yin و همکارانش بیان ۱۱ miRNA از قبیل miR-21 را در سرم ۱۱۶ بیمار سرطان کولورکتال که شامل ۷۲ نفر با متاستاز کبد و ۳۶ نفر با متاستاز دیگر اندام‌ها بودند، بررسی کردند. در این مطالعه، افزایش بیان قابل توجه miR-21 در هر دو گروه از بیماران با متاستاز کبد و متاستاز دیگر اندام‌ها مشاهده شد و miR-21 (cut-off (log۱۰RC=۰/۲۲۸۵ با حساسیت ۷۳/۶۱ درصد و اختصاصیت ۶۶/۳۸ درصد با AUC=۰/۷۴۷۹ داشت(۸۱). در تایید این یافته‌ها می‌توان به مطالعه Liu و همکارانش اشاره کرد که در آن بیان سرمی بالای miR-21 با مرحله پیشرفته pTNM و تمایز ضعیف بیماران مرتبط می‌باشد (ROC=۰/۸۰۲ افتراق‌دهنده بیماران سرطان کولورکتال از کنترل‌ها، در cut-off value= ۰/۰۰۴۳ حساسیت ۶۵ درصد و اختصاصیت ۸۵ درصد) (۸۲). به علاوه بیان miR-21 در پلاسمای ۳۰ بیمار دارای سرطان کولورکتال و ۳۰ فرد سالم سنجش شده و ثابت شده است که miR-21 بیماران دارای سرطان کولورکتال را از افراد سالم با اختصاصیت و حساسیت ۹۰ درصد افتراق می‌دهد(۵۱). به طور مشابهی، در مطالعه‌ای با هدف بررسی قابلیت miR-21 به عنوان یک بیومارکر تشخیصی در سرطان کولورکتال، سطح بیان miR-21 در سرم و مدفوع بیماران اندازه‌گیری شده و مشاهده شد که سطح بیان miR-21 در سرم و مدفوع بیماران به ترتیب ۱۲/۱ و ۱۰/۰ برابر نسبت به کنترل افزایش یافته است. حساسیت و اختصاصیت miR-21 در این مطالعه به ترتیب حدود ۸۶/۰۵ درصد و ۷۲/۹۷ درصد گزارش شده است. این مطالعه نشان می‌دهد که سطح بیان miR-21 در مدفوع، توانایی تشخیص قابل توجه تومور سرطان کولورکتال، node و متاستاز مرحله III-IV را از مرحله I-II با حساسیت ۸۸/۱ درصد و اختصاصیت ۸۱/۶ درصد دارد(۸). همچنین در مطالعه‌ای با آنالیز بیان miR-21 در مدفوع بیماران دارای سرطان کولورکتال و بافت‌های توموری، افزایش سطح بیان آن در بیماران نسبت به گروه کنترل و بافت‌های نرمال اطراف تومور مشاهده شده است. همچنین برداشت بافت توموری منجر به کاهش سطح miR-21 در این بیماران شده است(۸۳). دیگر مطالعات نشان داده‌اند که miR-21 در دیگر مایعات یا ترشحات بدن به عنوان یک بیومارکر سرطان حضور دارد. برای مثال، miR-21 در خلط به شکل پایداری حضور دارد و سطوح بیان آن در نمونه‌های خلط به طورعمده‌ای در بیماران سرطان ریه سلولی غیر کوچک افزایش یافته است ولی در سرطان کولورکتال گزارشی از این مورد در دست نیست(۸۴). در مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهند که miR-21 موجود در سرم، پلاسما و مدفوع بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر نوید بخش برای تشخیص و پیش آگهی سرطان کولورکتال مورد استفاده قرار گیرد.

اثر miR-21 بر مقاومت دارویی در سرطان کولورکتال

مقاوت دارویی به عنوان یک پدیده چند فاکتوری در نظر گرفته می‌شود که شامل توزیع مجدد تجمع داخل سلولی داروها، ترمیم آسیب افزایش یافته DNA، تغییر شکل مولکول‌های هدف دارویی، سرکوب آپوپتوز القا شده در اثر دارو و ... می‌باشد. با این حال تاکنون عامل کلیدی مقاومت دارویی ناشناخته باقی مانده است(۱۴). مقاومت دارویی بواسطه miRNA مکانیسم دیگری از مقاومت دارویی محسوب می‌شود. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که بسیاری از miRNAها با هدف قرار دادن مسیرهای پیام‌رسانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

مختلف، نقش مهمی در مقاومت دارویی ایفا می‌کنند. یک miRNA احتمالاً هزاران رونوشت از ژن‌های مرتبط با تومور را هدف‌گیری می‌کند و یک هدف نیز ممکن است توسط چندین miRNA تنظیم شود. مکانیسم مقاومت دارویی بر مبنای miRNA در سرطان بسیار پیچیده است. آنتاگونیست‌های miRNA می‌توانند به عنوان یک کلاس جدید و مهم دارویی برای تعدیل حساسیت سلول سرطانی به شیمی درمانی به کار روند(۸۵، ۸۶). برخی از مطالعات با هدف بررسی مقاومت دارویی در سرطان کولورکتال نشان داده‌اند که miR-21می‌تواند مقاومت به ۵-فلورواوراسیل (5-FU) را که یک داروی معمول در شیمی درمانی سرطان کولورکتال است، با کاهش بیان hMSH2 القا کند(۸۷). سلول‌های دارای بیان بیش از حد miR-21 به طور قابل توجهی کاهش در توقف چرخه سلولی و آپوپتوز القا شده با 5-FU را نشان می‌دهند(۸۸). به طور مشابهی مشاهده شده است که شیمی درمانی ادجوانت بر مبنای 5-FU به تنهایی برای بیماران سرطان کولورکتال که بیان بالای miR-21 را نشان می‌دهند، مفید نمی‌باشد. در مقابل، بیماران با بیان پایین miR-21 پاسخ خوبی را به شیمی درمانی ادجوانت بر پایه 5-FU نشان می‌دهند. بنابراین بیماران با بیان بالای miR-21 در خطر بالایی برای عود بیماری بوده و به تنهایی از شیمی درمانی ادجوانت بر مبنای 5-FU سودی نمی‌برند و احتمالاً استراتژی‌های درمانی جایگزین شامل درمان ترکیبی با 5-FU یا دیگر عوامل درمانی منفرد از درمان با 5-FU به تنهایی موثرتر باشد(۴۲). مجموع این شواهد نشان می‌دهد که سطح بالای miR-21 احتمالاً تا حدی مسئول پاسخ ضعیف به 5-FU باشد. بنابراین، بیماران دارای بیان بالای miR-21 دارای خطر بالایی برای عود مجدد بیماری هستند. از طرفی، درمان به صورت کاهش miR-21 می‌تواند منجر به بازدهی بیشتر درمان با 5-FU شود. اخیراً، پیشرفت هایی در زمینه درمان بر مبنای مهار کننده‌های miRNA ایجاد شده است و استراتژی‌های مشابهی می‌تواند برای استفاده از درمان‌هایی بر مبنای anti-miR-21 برای درمان سرطان کولورکتال یافت شود. برای مثال ترکیب یک مهار کننده miR-21 با درمان های برپایه 5-FU احتمالاً موثرتر از استفاده از 5-FU به صورت تنها باشد(۵۶).

با توجه به آنچه که گفته شد می‌توان استنتاج کرد که miR-21 به عنوان یک انکوژن در سرطان کولورکتال نقش مهمی دارد و با تاثیر بر برخی از اهداف مولکولی دخیل در مسیرهای پیام‌رسانی منجر به رشد، متاستاز و تهاجم تومور می‌شود. افزایش بیان miR-21 در مراحل مختلف رشد تومور در بافت توموری، سرم، پلاسما و مدفوع بیماران مبتلا افزایش می‌یابد و همچنین سطح بالای آن با پیش‌آگهی ضعیف و بقای کم‌تر در بیماران مرتبط می‌باشد. همچنین در برخی از مطالعات افزایش سطح miR-21 با مقاومت به درمان با 5-FU همراه بوده است. با توجه به مجموع این شواهد می‌توان miR-21 را به عنوان یک بیومارکر موثر برای تعیین پیش‌آگهی بیماران و همچنین پیش‌بینی پاسخ به درمان در آنان به کار برد. از طرفی با توجه به مجموع مطالعات انجام شده در زمینه بررسی قابلیت miR-21 به عنوان یک بیومارکر تشخیصی در سرطان کولورکتال، به طور کلی می‌توان نتیجه گرفت که miR-21 یک بیومارکر با حساسیت مناسب و اختصاصیت بالا برای تشخیص سرطان کولورکتال می‌باشد اما با توجه به بیان نامعمول آن در دیگر سرطان‌ها، استفاده از این بیومارکر به صورت منفرد برای تشخیص سرطان کولورکتال مفید نمی‌باشد و به منظور افزایش اختصاصیت آن پیشنهاد می‌شود که همراه با ابزارهای دیگری از قبیل تومورمارکرهای اختصاصی سرطان کولورکتال و یا به صورت ترکیبی با دیگر miRNAها با بیان نامعمول در این سرطان به صورت یک مجموعه با اختصاصیت بالا مورد استفاده قرار گیرد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for hispanics/latinos, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62(5): 283-298.
2. Yin C, Zhou X, Dang Y, Yan J, Zhang G. Potential role of circulating MiR-21 in the diagnosis and prognosis of digestive system cancer: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2015; 94(50): e 2123.
3. Conev NV, Donev IS, Konsoulova-Kirova AA, Chervenkov TG, Kashlov JK, Ivanov KD. Serum expression levels of miR-17, miR-21, and miR-92 as potential biomarkers for recurrence after adjuvant chemotherapy in colon cancer patients. Biosci Trends 2015; 9(6): 393-401.
4. Dolatkhah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: molecular epidemiology and screening strategies. J Cancer Epidemiol 2015; 2015.
5. Ranjbarnejad T, Saidijam M, Moradkhani S, Najafi R. Methanolic extract of Boswellia serrata exhibits anti-cancer activities by targeting Microsomal Prostaglandin E Synthase-1 in human colon cancer cells. Prostaglandins Other Lipid Mediat 2017; 131: 1-8.
6. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. J Nati Cancer Inst 2004; 96(19): 1420-1425.
7. Zeng W, Tu Y, Zhu Y, Wang Z, Li C, Lao L, et al. Predictive power of circulating miRNAs in detecting colorectal cancer. Tumor Biol 2015; 36(4): 2559-2567.
8. 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. Irani Biomed J 2017; 21(2): 106-113 (Persian).
9. Jafarzadeh-Samani Z, Sohrabi S, Shirmohammadi K, Effatpanah H, Yadegarazari R, Saidijam M. Evaluation of miR-22 and miR-20a as diagnostic biomarkers for gastric cancer. Chin Clin Oncol 2017; 6(2): 16.
10. Effatpanah H, Yadegarazari R, Karami M, Majlesi A, Shabab N, Saidijam M. Expression analysis of mir-21 and mir-221 in cancerous tissues from Iranian patients with gastric cancer. Iran Biomed J 2015; 19(4): 188-193.
11. Mahdavinezhad A, Mousavi-Bahar SH, Poorolajal J, Yadegarazari R, Jafari M, Shabab N, et al. Evaluation of miR-141, miR-200c, miR-30b expression and clinicopathological features of bladder cancer. Int J Mol Cell Med 2015; 4(1): 32-39.
12. Mahmoudian-sani MR, Mehri-Ghahfarrokhi A, Ahmadinejad F, Hashemzadeh-Chaleshtori M, Saidijam M, Jami MS. MicroRNAs: effective elements in ear-related diseases and hearing loss. Eur Arch Otorhinolaryngol 2017; 274(6): 2373-1380.
13. Khoshinani HM, Afshar S, Pashaki AS, Mahdavinezhad A, Nikzad S, Najafi R, et al. Involvement of miR-155/FOXO3a and miR-222/PTEN in acquired radioresistance of colorectal cancer cell line. Jpn J Radiol 2017; 35(11): 664-672.
14. Hong L, Han Y, Zhang Y, Zhang H, Zhao Q, Wu K, et al. MicroRNA-21: a therapeutic target for reversing drug resistance in cancer. Expert Opin Ther Targets 2013; 17(9):1073-1080.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

15. Selcuklu SD, Donoghue MT, Spillane C. miR-21 as a key regulator of oncogenic processes. Portland Press Limited; 2009.
16. Buscaglia LE, Li Y. Apoptosis and the target genes of microRNA-21. Chin J Cancer 2011; 30(6): 371-380.
17. Tazawa H, Kagawa S, Fujiwara T. MicroRNAs as potential target gene in cancer gene therapy of gastrointestinal tumors. Expert Opin Biol Ther 2011; 11(2): 145-55.
18. Li S, Liang Z, Xu L, Zou F. MicroRNA-21: a ubiquitously expressed pro-survival factor in cancer and other diseases. Mol Cell Biochem 2012; 360(1-2): 147-158.
19. Asangani I, Rasheed S, Nikolova D, Leupold J, Colburn N, Post S, et al. MicroRNA-21 (miR-21) post-transcriptionally downregulates tumor suppressor Pdcd4 and stimulates invasion, intravasation and metastasis in colorectal cancer. Oncogene 2008; 27(15): 2128-2136.
20. Shibuya H, Iinuma H, Shimada R, Horiuchi A, Watanabe T. Clinicopathological and prognostic value of microRNA-21 and microRNA-155 in colorectal cancer. Oncology 2010; 79(3-4): 313-320.
21. Chang K, Miller N, Kheirelseid E, Ingoldsby H, Hennessy E, Curran C, et al. MicroRNA-21 and PDCD4 expression in colorectal cancer. Eur J Surg Oncol (EJSO) 2011; 37(7): 597-603.
22. Horiuchi A, Iinuma H, Akahane T, Shimada R, Watanabe T. Prognostic significance of PDCD4 expression and association with microRNA-21 in each Dukes' stage of colorectal cancer patients. Oncol Rep 2012; 27(5): 1384-1392.
23. Yu Y, Kanwar SS, Patel BB, Oh P-S, Nautiyal J, Sarkar FH, et al. MicroRNA-21 induces stemness by downregulating transforming growth factor beta receptor 2 (TGFβR2) in colon cancer cells. Carcinogenesis 2011; 33(1): 68-76.
24. Feng YH, Wu CL, Shiau AL, Lee JC, Chang JG, Lu PJ, et al. MicroRNA-2-۱mediated regulation of Sprouty2 protein expression enhances the cytotoxic effect of 5-fluorouracil and metformin in colon cancer cells. Int J Mol Med 2012; 29(5): 920-926.
25. Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. Biochim Biophy Acta 2008; 1784(1): 150-158.
26. Meng F, Henson R, Wehbe Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. Gastroenterology 2007; 133(2): 647-658.
27. Xiong B, Cheng Y, Ma L, Zhang C. MiR-21 regulates biological behavior through the PTEN/PI-3 K/Akt signaling pathway in human colorectal cancer cells. International Journal of Oncology 2013; 42(128-219).
28. Bakirtzi K, Hatziapostolou M, Karagiannides I, Polytarchou C, Jaeger S, Iliopoulos D, et al. Neurotensin signaling activates microRNAs-21 and-155 and Akt, promotes tumor growth in mice, and is increased in human colon tumors. Gastroenterology 2011; 141(5): 1749-1761.
29. Wickramasinghe NS, Manavalan TT, Dougherty SM, Riggs KA, Li Y, Klinge CM. Estradiol downregulates miR-21 expression and increases miR-21 target gene expression in MCF-7 breast cancer cells. Nucleic Acids Res 2009; 37(8): 2584-2595.
30. Deng J, Lei W, Fu JC, Zhang L, Li JH, Xiong JP. Targeting miR-21 enhances the sensitivity of human colon cancer HT-29 cells to chemoradiotherapy in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2014; 443(3): 789-795.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

31. Ziyan W ,Shuhua Y, Xiufang W, Xiaoyun L. MicroRNA-21 is involved in osteosarcoma cell invasion and migration. Med Oncol 2011; 28(4): 1469-1474.
32. Zhang Z, Li Z, Gao C, Chen P, Chen J, Liu W, et al. miR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. Lab Invest 2008; 88(12):1358-1366.
33. Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). J Biol Chemy 2007; 282(19):14328-14336.
34. Mahadev K, Raval G, Bharadwaj S, Willingham MC, Lange EM, Vonderhaar B, et al. Suppression of the transformed phenotype of breast cancer by tropomyosin-1. Exp Cell Res 2002; 279(1): 40-51.
35. Bullock M, Pickard KM, Nielsen B, Sayan A, Jenei V, Mellone M, et al. Pleiotropic actions of miR-21 highlight the critical role of deregulated stromal microRNAs during colorectal cancer progression. Cell Death Dis 2013; 4(6): e684.
36. Cottonham CL, Kaneko S, Xu L. miR-21 and miR-31 converge on TIAM1 to regulate migration and invasion of colon carcinoma cells. J Biol Chem 2010; 285(46): 35293-35302.
37. Vicinus B, Rubie C, Faust SK, Frick VO, Ghadjar P, Wagner M, et al. miR-21 functionally interacts with the 3′ UTR of chemokine CCL20 and down-regulates CCL20 expression in miR-21 transfected colorectal cancer cells. Cancer Lett 2012; 316(1): 105-112.
38. Liu M, Tang Q, Qiu M, Lang N, Li M, Zheng Y, et al. miR 21 targets the tumor suppressor RhoB and regulates proliferation, invasion and apoptosis in colorectal cancer cells. FEBS Lett 2011; 585(19): 2998-3005.
39. Wang P, Zou F, Zhang X, Li H, Dulak A, Tomko RJ, et al. microRNA-21 negatively regulates Cdc25A and cell cycle progression in colon cancer cells. Cancer Res 2009; 69(20): 8157-8165.
40. Queiroz de Oliveira PE, Zhang L, Wang Z, Reese C. Hypoxia-mediated regulation of Cdc25A phosphatase by p21 and miR-21. Cell Cycle 2009; 8(19): 3157-3164.
41. Ranjbarnejad T, Saidijam M, Tafakh MS, Pourjafar M, Talebzadeh F, Najafi R. Garcinol exhibits anti-proliferative activities by targeting microsomal prostaglandin E synthase-1 in human colon cancer cells. Hum Exp Toxicol 2017; 36(7): 692-700.
42. Schetter AJ, Leung SY, Sohn JJ, Zanetti KA, Bowman ED, Yanaihara N, et al. MicroRNA expression profiles associated with prognosis and therapeutic outcome in colon adenocarcinoma. JAMA 2008; 299(4): 425-436.
43. Schetter AJ, Nguyen GH, Bowman ED, Mathé EA, Yuen ST, Hawkes JE, et al. Association of inflammation-related and microRNA gene expression with cancer-specific mortality of colon adenocarcinoma. Clin Cancer Res 2009; 15(18): 5878-5887.
44. Lu L, Byrnes K, Han C, Wang Y, Wu T. miR-21 targets 15-PGDH and promotes cholangiocarcinoma growth. Mol Cancer Res 2014; 12(6): 890-900.
45. Mima K, Nishihara R, Yang J, Dou R, Masugi Y, Shi Y, et al. MicroRNA MIR21 (miR-21) and PTGS2 expression in colorectal cancer and patient survival. Clin Cancer Res 2016; 22(15): 3841-3848.
46. Kosaka N, Iguchi H, Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: a new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. Cancer Sci 2010; 101(10): 2087-2092.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

47. Xu F, Xu L, Wang M, An G, Feng G. The accuracy of circulating micro RNA 21 in the diagnosis of colorectal cancer: a systematic review and meta analysis. Colorectal Dis 2015; 17(5): 0100-0107.
48. Volinia S, Calin GA, Liu CG, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proc Nati Acad Sci U S A 2006; 103(7): 2257-2261.
49. Schee K, Boye K, Abrahamsen TW, Fodstad Ø, Flatmark K. Clinical relevance of microRNA miR-21, miR-31, miR-92a, miR-101, miR-106a and miR-145 in colorectal cancer. BMC Cancer 2012; 12(1): 505.
50. Link A, Balaguer F, Shen Y, Nagasaka T, Lozano JJ, Boland CR, et al. Fecal MicroRNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(7): 1766-1774.
51. Kanaan Z, Rai SN, Eichenberger MR, Roberts H, Keskey B, Pan J, et al. Plasma miR-21: a potential diagnostic marker of colorectal cancer. Ann Surg 2012; 256(3): 544-551.
52. Brunet Vega A, Pericay C, Moya I, Ferrer A, Dotor E, Pisa A, et al. microRNA expression profile in stage III colorectal cancer: circulating miR-18a and miR-29a as promising biomarkers. Oncoly Rep 2013; 30(1): 320-366.
53. Bovell LC, Shanmugam C, Putcha BDK, Katkoori VR, Zhang B, Bae S, et al. The prognostic value of microRNAs varies with patient race/ethnicity and stage of colorectal cancer. Clin Cancer Res 2013; 19(14): 3955-3965.
54. Faltejskova P, Besse A, Sevcikova S, Kubiczkova L, Svoboda M, Smarda J, et al. Clinical correlations of miR-21 expression in colorectal cancer patients and effects of its inhibition on DLD1 colon cancer cells. Int J Colorectal Dis 2012; 27(11):1401-1408.
55. Vicinus B, Rubie C, Stegmaier N, Frick VO, Kölsch K, Kauffels A, et al. miR-21 and its target gene CCL20 are both highly overexpressed in the microenvironment of colorectal tumors: significance of their regulation. Oncol Rep 2013; 30(3): 1285-1292.
56. Oue N, Anami K, Schetter AJ, Moehler M, Okayama H, Khan MA, et al. High miR 21 expression from FFPE tissues is associated with poor survival and response to adjuvant chemotherapy in colon cancer. Int J Cancer 2014; 134(8): 1926-1934.
57. Vickers MM, Bar J, Gorn-Hondermann I, Yarom N, Daneshmand M, Hanson JE, et al. Stage-dependent differential expression of microRNAs in colorectal cancer: potential role as markers of metastatic disease. Clin Exp Metastasis 2012; 29(2): 123-132.
58. Toiyama Y, Takahashi M, Hur K, Nagasaka T, Tanaka K, Inoue Y, et al. Serum miR-21 as a diagnostic and prognostic biomarker in colorectal cancer. J Nati Cancer Inst 2013; 105(12): 849-859.
59. Slaby O, Svoboda M, Fabian P, Smerdova T, Knoflickova D, Bednarikova M, et al. Altered expression of miR-21, miR-31, miR-143 and miR-145 is related to clinicopathologic features of colorectal cancer. Oncology 2007; 72(5-6): 397-402.
60. Kulda V, Pesta M, Topolcan O, Liska V, Treska V, Sutnar A, et al. Relevance of miR-21 and miR-143 expression in tissue samples of colorectal carcinoma and its liver metastases. Cancer Genet Cyogenet 2010; 200(2): 154-160.
61. Dong Y, Yu J, Ng SS. MicroRNA dysregulation as a prognostic biomarker in colorectal cancer. Cancer Manag Res 2014; 6: 405- 422.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

62. Nielsen BS, Jørgensen S, Fog JU, Søkilde R, Christensen IJ, Hansen U, et al. High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. Clin Exp Metastasis 2011; 28(1): 27-38.
63. Zhang JX, Song W, Chen ZH, Wei JH, Liao YJ, Lei J, et al. Prognostic and predictive value of a microRNA signature in stage II colon cancer: a microRNA expression analysis. Lancet Oncol 2013; 14(13): 1295-1306.
64. Xie L, Qian X, Liu B. MicroRNAs: novel biomarkers for gastrointestinal carcinomas. Mol Cell Biochem. 2010; 341(1-2): 291-299.
65. Yang L, Belaguli N, Berger DH. MicroRNA and colorectal cancer. World J Surg 2009; 33(4): 638-646.
66. Yanaihara N, Caplen N, Bowman E, Seike M, Kumamoto K, Yi M, et al. Unique microRNA molecular profiles in lung cancer diagnosis and prognosis . Cancer Cell 2006; 9(3): 189-198.
67. Kjaer-Frifeldt S, Hansen T, Nielsen B, Joergensen S, Lindebjerg J, Soerensen F, et al. The prognostic importance of miR-21 in stage II colon cancer: a population-based study. Br J Cancer 2012; 107(7): 1169-1174.
68. Giovannetti E, Funel N, Peters GJ, Del Chiaro M, Erozenci LA, Vasile E, et al. MicroRNA-21 in pancreatic cancer: correlation with clinical outcome and pharmacologic aspects underlying its role in the modulation of gemcitabine activity. Cancer Res. 2010; 70(11): 4528-4538.
69. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. RNA 2008; 14(11): 2348-2360.
70. Avissar M, McClean MD, Kelsey KT, Marsit CJ. MicroRNA expression in head and neck cancer associates with alcohol consumption and survival. Carcinogenesis. 2009; 30(12): 2059-2063.
71. Li J, Huang H, Sun L, Yang M, Pan C, Chen W, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. Clin Cancer Res. 2009;15(12): 3998-4008.
72. Zhi F, Chen X, Wang S, Xia X, Shi Y, Guan W, et al. The use of hsa-miR-21, hsa-miR-181b and hsa-miR-106a as prognostic indicators of astrocytoma. Eur J Cancer 2010; 46(9):1640-1649.
73. Rossi S, Shimizu M, Barbarotto E, Nicoloso MS, Dimitri F, Sampath D, et al. microRNA fingerprinting of CLL patients with chromosome 17p deletion identify a miR-21 score that stratifies early survival. Blood 2010; 116(6): 945-952.
74. Bovell L. Clinical Consequences of MicroRNAs in Colorectal Cancer. USA: University of Alabama at Birmingham, Graduate School; 2012.
75. 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 Nati Acad Sci USA 2008; 105(30): 10513-1058.
76. Keller S, Sanderson MP, Stoeck A, Altevogt P. Exosomes: from biogenesis and secretion to biological function. Immunol Lett 2006; 107(2): 102-108.
77. Taylor DD, Gercel-Taylor C. MicroRNA signatures of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 110(1): 13-21.
78. Cheshmi H. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

tumour growth and provide diagnostic biomarkers. New Cell Mol Biotechnol J 2011; 1(3): 75-88.

79. 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.
80. Yamada A, Horimatsu T, Okugawa Y, Nishida N, Honjo H, Ida H, et al. Serum miR-21, miR-29a, and miR-125b are promising biomarkers for the early detection of colorectal neoplasia. Clin Cancer Res 2015; 21(18): 4234-4242.
81. Yin J, Bai Z, Song J, Yang Y, Wang J, Han W, et al. Differential expression of serum miR-126, miR-141 and miR-21 as novel biomarkers for early detection of liver metastasis in colorectal cancer. Chin J Cancer Res 2014; 26(1): 95-103.
82. Liu GH, Zhou ZG, Chen R, Wang MJ, Li Y, Sun XF. Serum miR-21 and miR-92a as biomarkers in the diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Tumor Biol 2013; 34(4): 2175-2181.
83. Wu CW, Ng SS, Dong YJ, Ng SC, Leung WW, Lee CW, et al. Detection of miR-92a and miR-21 in stool samples as potential screening biomarkers for colorectal cancer and polyps. Gut 2012; 61(5): 739-745.
84. Xie Y, Todd NW, Liu Z, Zhan M, Fang H, Peng H, et al. Altered miRNA expression in sputum for diagnosis of non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2010; 67(2): 170-176.
85. Vera J, Lai X, Schmitz U, Wolkenhauer O. MicroRNA-regulated networks: the perfect storm for classical molecular biology, the ideal scenario for systems biology. MicroRNA Cancer Regulation: Springer; 2013. p. 55-76.
86. Hong L, Han Y, Zhang H, Zhao Q, Qiao Y. miR-210: a therapeutic target in cancer. Expert Opin Ther Targets 2013; 17(1): 21-28.
87. Valeri N, Gasparini P, Braconi C, Paone A, Lovat F, Fabbri M, et al. MicroRNA-21 induces resistance to 5-fluorouracil by down-regulating human DNA MutS homolog 2 (hMSH2). Proc Nati Acad Sci USA 2010; 107(49): 21098-21103.
88. Krichevsky AM, Gabriely G. miR 21: a small multi faceted RNA. J Cellular Mol Med 2009; 13(1): 39-53.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]