The role of microRNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of prostate cancer

M. Khorasani* R. Mahdian** A. Peymani*

*Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
**Molecular Medicine Department, Pasteur Institute, Tehran, Iran

Abstract

Prostate cancer is one of the major health problems and the second cause of cancer mortality in men over 40 years age in developed countries. Due to the incomplete screening methods for sensivity and spesificity detection prostate cancer, alternative methods with more specificity than are desired. With recent advances in molecular technology, numerous biomarkers have been suggested for the screening of prostate cancer with greater accuracy. MicroRNAs are oligonucleotides with 18-24 length that have key roles in post-transcriptional regulation of gene expression as well as other cellular process (apoptosis, cell proliferation, differentiation and angiogenesis). Many studies have demonstrated changing of the expression levels of microRNAs in prostate cancer patients. Therefore, they can be implemented for the development of prognostic or diagnostic biomarkers. Owing to microRNAs can target molecular signaling pathways and genes involved in prostate cancer, they may also be applicable for therapeutic purposes. In this review article, we explain the roles of microRNAs in different cancer pathways and specifically the pathogenesis, diagnosis and treatment of prostate cancer.

Keywords: Prostate Cancer, MicroRNAs, Biomarkers
Citation: Khorasani M, Mahdian R, Peymani A. The role of microRNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of prostate cancer. J Qazvin Univ Med Sci. 2016; 20 (3): 65-74.

Corresponding Address: Amir Peymani, Qazvin University of Medical Sciences, Cellular and Molecular Research Center, Qazvin, Iran
Email: a.peymani@gmail.com
Tel: +98-28-33324971
Received: 9 Jan 2016
Accepted: 3 Apr 2016

Archive of SID

www.SID.ir

نقش ریزRNAها در پیدایش، تشخیص و درمان سرطان پروستات

مریم خراسانی* دکتر رضا مهدیان** دکتر امیر پیمانی*

* مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
** بخش پزشکی مولکولی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، بلوار شهید باهنر، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین، تلفن ۳۳۳۲۴۹۷۱- ۰۲۸
Email: a.peymani@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۰/۱۹ تاریخ پذیرش: ۹۵/۱/۱۵

چکیده

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده سلامت مردان و دومین عامل مرگ مردان بالای ۴۰ سال به علت سرطان در کشورهای توسعه یافته است. به علت عدم برخورداری آزمون‌های غربال‌گری از ویژگی و حساسیت کافی جهت تشخیص و پی‌گیری روند درمان سرطان پروستات، روش‌های جای‌گزین با اختصاصیت بیش‌تر مورد توجه قرار گرفته است. امروزه با پیشرفت فناوری‌های مولکولی، زیست نشان‌گرهای متعددی جهت غربال‌گری دقیق‌تر سرطان پروستات معرفی شده‌اند. ریزRNA ها، مولکول‌های RNA با طول ۱۸ تا ۲۴ نوکلئوتید هستند که در تنظیم بیان ژن پس از رونویسی و فرایندهای سلولی (مرگ سلولی، تکثیر سلولی، تمایز و رگ‌زایی) نقش کلیدی دارند. تغییرات میزان بیان ریزRNA های موجود در نمونه‌های مختلف بیماران مبتلا به سرطان پروستات در مطالعه‌های مختلف، گزارش شده‌اند که می‌توانند به عنوان زیست نشان‌گر دارای ارزش در تشخیص و پیش‌آگهی استفاده شوند. از آن‌جا که ریزRNA ها مسیرهای پیام‌رسان مولکولی متعدد و ژن‌های دخیل در بیماری‌زایی سرطان پروستات را هدف قرار می‌دهند، می‌توان از آن‌ها برای اهداف درمانی استفاده کرد. در این مطالعه مروری، نقش ریزRNA ها در ایجاد سرطان و به‌طور اختصاصی بیماری‌زایی، تشخیص و درمان سرطان پروستات بررسی شده است.

کلیدواژه‌ها: سرطان پروستات، ریزRNA ها، زیست نشان‌گرها

مقدمه:

سرطان پروستات به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده سلامت مردان در جهان و دومین عامل مرگ مردان به علت سرطان در کشورهای توسعه یافته به‌شمار می‌رود.[۱] مطالعه‌ها نشان داده‌اند در سال ۲۰۱۴ میلادی در ایالت متحده امریکا، ۲۳۳ هزار مورد جدید سرطان پروستات گزارش و از این میزان ۲۹۴۸۰ مورد به مرگ منتهی شده است.[۲] اگرچه این آمار در کشورهای آسیایی از جمله ایران بسیار پایین‌تر بوده، ولی طی سال‌های اخیر تعداد گزارش‌های افراد مبتلا افزایش یافته است. در حال حاضر سرطان پروستات در ایران به عنوان هفتمین عامل مرگ و میر مردان به علت سرطان به‌شمار می‌رود.[۳و۴]

اصلی‌ترین عوامل خطر مرتبط با سرطان پروستات در مطالعه‌های مختلف، سن بالا، نژاد و سابقه فامیلی ذکر شده‌اند.[۵و۶] سرطان پروستات یک بیماری با رشد آهسته است و در بسیاری از بیماران، علایم جدی هشداردهنده وجود ندارد. بنابراین زمانی فرد بیمار به پزشک مراجعه می‌کند که به مرحله پیشرفته یا همراه با دست‌اندازی به نقاط دیگر بدن وارد شده است. از این‌رو شناسایی بیماری در مراحل ابتدایی، در پایش و درمان آن نقش مهمی دارد.[۵]

در حال حاضر آزمون استاندارد جهت غربال‌گری اولیه سرطان پروستات شامل آزمون اندازه‌گیری سطح سرمی آنتی‌ژن اختصاصی پروستات و معاینه انگشتی مقعدی است.[۷] با این حال حساسیت تشخیص بیماری قطعی نیست و گاهی افراد مبتلا، آنتی‌ژن اختصاصی پروستات طبیعی دارند. آزمایش اندازه‌گیری آنتی‌ژن اختصاصی پروستات می‌تواند در مواردی چون التهاب پروستات و بزرگی خوش‌خیم پروستات نیز افزایش یابد. از این‌رو جهت تشخیص قطعی بیماری، نمونه‌برداری از بافت و

Archive of SID

www.SID.ir

انجام بررسی آسیب‌شناسی ضروری است.[۸] از آن‌جا که سالانه افراد بسیاری که مبتلا به سرطان پروستات نیستند، درد ناشی از نمونه‌برداری را تحمل می‌کنند، استفاده از زیست نشان‌گرها در کنار این آزمون‌ها می‌تواند در افزایش ویژگی و اطمینان آزمایش‌های تشخیصی مؤثر باشد.[۷-۹]

افراد مبتلا به سرطان پروستات، در مراحل اولیه نسبت به درمان با هورمون پاسخ می‌گیرند، ولی با گذشت بیماری نسبت به درمان مقاوم و وارد مرحله دست‌اندازی به سایر نقاط بدن می‌شوند. به نظر می‌رسد با مطالعه روند مولکولی در مسیر ایجاد سرطان پروستات می‌توان به درمان این بیماری کمک کرد.[۱۰] ریزRNAها از خانواده RNAهای کوچک غیرکُدکننده با اندازه ۱۸ تا ۲۴ نوکلئوتیدی هستندکه طی تکامل بسیار محافظت شده‌اند و در تنظیم پس از رونویسی بیان ژن‌ها نقش کلیدی دارند.[۱۰] در این مقاله نقش ریزRNAها در ایجاد، تشخیص و درمان سرطان پروستات بررسی شد.

❋مواد و روش‌ها:

این مطالعه مروری با بررسی چهل و شش مقاله معتبر علمی دارای متن کامل (۲۰۱۰ تا ۲۰۱۵) در مورد سرطان پروستات و نقش ریزRNAها در مسیر بیماری‌زایی انجام شد. همچنین از بانک‌های اطلاعاتی ژنتیکی و مولکولی مختلف مانند KEEG Pathway Databases یا DIANA mirPath جهت بررسی ارتباط میان مسیرهای مولکولی دخیل در سرطان پروستات و همچنین نقش ریزRNAها در بیماری‌زایی و پیشرفت سرطان پروستات استفاده شد.

زیست‌زایی ریزRNAها و سرطان:

زیست‌زای ریزRNAها طی چندین مرحله و ابتدا در هسته و سپس در سیتوپلاسم انجام می‌شود. ژن‌های ریزRNAها توسط آنزیم RNA پلی‌مراز II/III به رونوشت آغازین Pri-microRNA رونویسی می‌شود که ساختار ساقه-حلقه دارد و در انتهای'5 خود توالی کلاهک و انتهای'3 پلی‌آدنیله دارد. Pri-microRNA در مسیر تبدیل شدن به ریزRNA بالغ در فرایند زیست‌زایی دو بار برش می‌شود. این امر توسط آنزیم های RNaseIII مستقر در هسته و سیتوپلاسم به ترتیب شامل دروشا (Drosha) و دایسر (Dicer) انجام می‌شود. رونوشت حاصل از برش دروشا، Pre-microRNA نامیده می‌شود و توالی حدود ۷۰ نوکلئوتیدی دارد. Pre-microRNA توسط ناقل اکسپورتین-۵ و عامل کمکی Ran-GTP از هسته به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. آخرین برش توسط مجموعه دایسر و پروتئین متصل شونده به RNA دو رشته‌ای (TRBP2) انجام می‌شود.[۱۱] یک رشته از ریزRNA که حدود ۱۸ تا ۲۴ نوکلئوتید طول دارد با پروتئین کمکی آرگونات ۲، مجموعه خاموش‌کننده (RNA-induced silencing complex: RISC) را تشکیل می‌دهد. ریزRNA می‌تواند به توالی '۳ مکمل از mRNA هدف متصل شود و تغییرات پس از رونویسی را تنظیم کند. کامل بودن توالی ریزRNA و mRNA هدف آن، سبب قطعه قطعه شدن mRNA و جزیی بودن این اتصال، سبب مهار ترجمه mRNA هدف می‌شود.[۱۲]

نقش ریزRNAها در پیدایش سرطان:

تحقیق‌ها نشان داده‌اند بیش از نیمی از ژن‌های کُدکننده ریزRNAها در نواحی ژنومی مرتبط با سرطان یا در نواحی شکننده ژنوم قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، miR-34a در جایگاه شکننده کروموزوم 11q23-24 قرار دارد که این ژن در بیماران مبتلا به سرطان سینه و سرطان ریه حذف می‌شود.[۱۳] ریزRNAها در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی بدن در فرایندهایی مانند تکثیر سلولی، تکامل و مرگ سلولی نقش تنظیمی دارند.[۱۴] نتایج حاصل از بررسی تغییرات بیان نمایه ریزRNAها در بافت و سلول‌های سرطانی به بیان نابجای ریزRNAها دلالت دارد. ریزRNAها در مسیرهای متعدد دخیل در پیدایش و پیشروی سرطان، از جمله رگ‌زایی، فرایند انتقال اپیتلیال- مزانشیمی و دست‌اندازی نقش دارند که به علت بیان اغلب ریزRNAها، استفاده از آن‌ها به عنوان

Archive of SID

www.SID.ir

زیست نشان‌گر تشخیصی برای تشخیص بهنگام و در برخی مواقع برای تعیین پیش‌آگهی بیماری کمک‌کننده است (جدول شماره ۱).[۱۵-۲۲]

ریزRNAها و مسیر پیام‌رسانی گیرنده آندروژن:

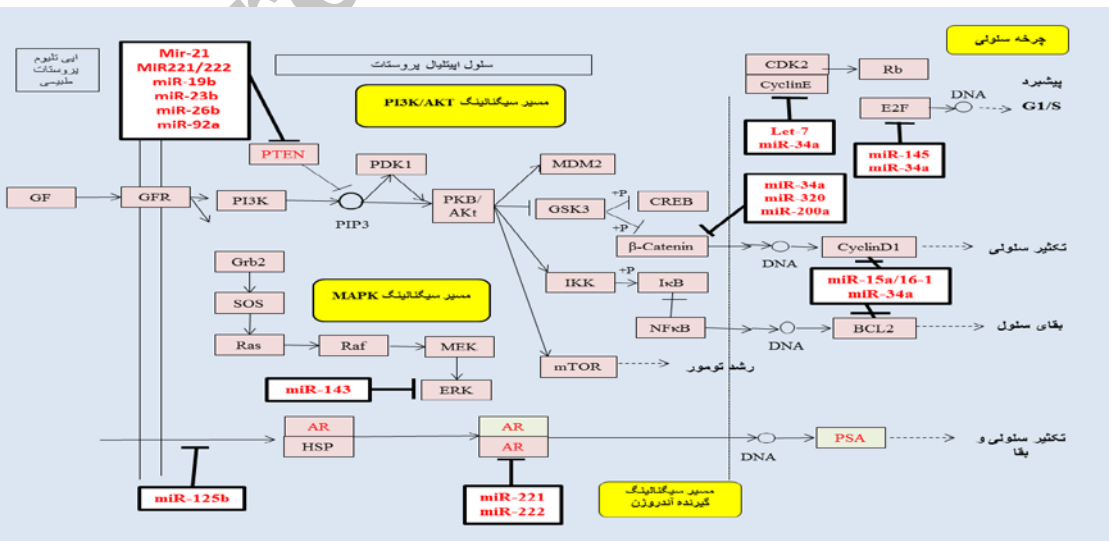
یکی از مسیرهای مولکولی مؤثر در ایجاد و پیشبرد سرطان پروستات مسیر پیام‌رسانی وابسته به گیرنده آندروژن است (شکل شماره ۱).[۲۳] نقش ریزRNAها و پیام ناشی از گیرنده آندروژن دو سویه است؛ به نحوی که برخی از ریزRNAها توسط گیرنده آندروژن تنظیم می‌شوند و برخی دیگر بر روی مولکول‌های موجود در این مسیر نقش تأثیرگذار و تنظیم‌کننده و در نهایت بر عملکرد ناشی از پیام‌رسانی گیرنده آندروژن نقش تنظیمی دارند.[۲۳] در سال‌های اخیر با استفاده از فناوری میکروواری، بیان جامع ریزRNAها در رده‌های سلولی سرطان پروستات به صورت وابسته و مستقل از آندروژن بررسی شده است. در این مطالعه‌ها، در رده‌های سلولی تیمار شده با آندروژن مصنوعی R1881، افزایش بیان وابسته به آندروژن در ریزRNAهای زیر گزارش شده است:

miR-148a ،29b miR-21 miR- ،miR-16 ،miR-594 ، miR-20a ، miR-17-5p ، miR-106a ، miR-29c ،Let-7g ، miR-93 ، miR-19b ، miR-29a ، miR-20b Let-7d و miR-125.[۲۴]

جدول ۱- ریزRNAهای دخیل در فرایند ایجاد سرطان

ریزRNA	نوع سرطان	ژن هدف	نقش در فرایند ایجاد سرطان	مرجع
miR-503	سرطان سلول‌های کبد (هپاتوسلولار)	VEGF-A and FGF2	مهار رگ‌زایی	۱۵
miR-125b	سرطان تخمدان	HIF-1a, VEGF,HER2,andHER3	مهار رگ‌زایی	۱۶
miR-200 family (miR-200a/200b/200c/141/429)	سرطان پستان سرطان مثانه سرطان تخمدان	ZEB	فرایند EMT/MET	۱۷
miR-34a	سرطان کولورکتال	Snail, ZNF281, IL-6R	فرایند EMT	۱۸
MiR-503	سرطان معده	Notch and IGF1R	فرایند EMT	۱۹
miR-335	سرطان پستان	SOX4, TNC	مهاجرت، تهاجم و تشکیل کلونی	۲۰
miR-206	سرطان ملونوما	Notch3, CDK4, Cyclin D	مهاجرت	۲۱
MiR-194	سرطان ریه باسلول غیرکوچک	BMI-1	مهاجرت و تهاجم	۲۲

شکل ۱- نقش ریزRNAها در مسیر پیام‌رسانی وابسته به گیرنده آندروژن



Archive of SID

www.SID.ir

ریزRNA**ها و مسیر پیام‌رسانی** PTEN/Akt**:**

یکی دیگر از مسیرهای مهم در سرطان پروستات به خصوص نوع مقاوم به درمان هورمونی آن، مسیر فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI3K) است.[۲۵] PTEN پروتئینی با عملکرد فسفاتازی است که به عنوان اولین تنظیم‌کننده منفی این مسیر و مهارکننده تومور معرفی شده است. هرگونه تغییر که به کاهش تعداد کپی پروتئین PTEN منجر شود می‌تواند عملکرد مسیر فسفواینوزیتید ۳-کیناز و در نهایت چرخه سلولی، تکثیر و رگ‌زایی را افزایش دهد و با کاهش مرگ سلولی باعث بقای سلول شود. جهش سوماتیک PTEN در سرطان‌های انسانی متعددی از جمله سرطان پروستات گزارش شده است. اگرچه حذف‌ها و جهش‌های رخ داده در ژن PTEN در ۳۰ درصد بافت‌های حاصل از مراحل اولیه سرطان پروستات و ۶۳ درصد بافت‌های مراحل انتهایی و دست اندازی گزارش شده است، ولی امروزه به عوامل دیگری چون ریزRNAها نیز به عنوان تنظیم‌کننده‌های پس از ترجمه PTEN اشاره شده است.[۲۵و۲۶]

در سال ۲۰۰۷، miR-21 به عنوان اولین ریزRNA شناخته شد که هدف مستقیم آن PTEN بود و در سرطان سلول‌های کبدی و رده‌های سلولی مرتبط آن معرفی شد.[۲۷] لیو و همکاران با مطالعه بر رده‌های سلولی مرتبط با سرطان پروستات DU145، نتایج مشابهی به دست آوردند.[۲۸] همچنین طی یک تحقیق دیگر miR-19 ، miR-23b ، miR-26b و miR-92a به عنوان تنظیم‌کننده‌های سطح بیان PTEN در رده‌های سلولی سرطان پروستات معرفی شدند. این ریزRNAها قادرند با هدف قرار دادن PTEN و اهداف پایین دستی آن مانند سایکلین D1، مسیر سلولی را به سمت تکثیر و ایجاد سرطان هدایت کنند.[۲۹]

ریزRNA**ها و مسیر پیام‌رسانی** MAPK/ERK **:**

مسیر پیام‌رسانی پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) به عنوان یکی از مسیرهای درون سلولی دخیل در ایجاد سرطان‌های مختلف شناخته شده است. این مسیر پیام‌رسانی در کنترل فرایندهای متعدد سلول و ایجادکننده سرطان مانند تکثیر سلولی، تنظیم چرخه سلولی، بقای سلول، رگ‌زایی و مهاجرت سلولی تأثیرگذار است. فعال‌سازی این مسیر با اتصال لیگاندهای مرتبط مانند عامل رشد به گیرنده‌های تیروزین غشایی موجود در سطح سلول آغاز و سبب جفت و فسفریله شدن گیرنده می‌شود. سپس پروتئین۲ متصل شونده به گیرنده عامل رشد (Grb2) و به دنبال آن یک پروتین تعویض‌کننده گوانین (SOS) فراخوانده می‌شوند. آبشار فعال‌سازی باعث فعال شدن Ras، Raf، Mek و ERK می‌شود. ERK فسفریله به داخل هسته وارد و سبب فسفریله شدن و فعال‌سازی عوامل رونویسی و به‌دنبال آن تکثیر و تمایز سلول می‌شود.[۳۰] در سرطان پروستات نیز همانند سایر سرطان‌ها افزایش بیان مسیر پیام‌رسانی پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن گزارش شده که به طور معمول تغییرات بیانی این مسیر با تغییرات بیانی مسیر پیام‌رسانی فسفواینوزیتید ۳-کیناز / پروتئین کیناز B همراه بوده است.[۳۱] مطالعه‌ها نشان داده‌اند miR-143 که یک مهارکننده تومور است در سرطان پروستات کاهش بیان دارد و سبب افزایش بیان هدف آن، ERK5 می‌شود و در نهایت سلول به سمت تکثیر و رفتار تهاجمی می‌رود.[۳۱] تحقیق‌ها نشان داده‌اند این مسیر پیام‌رسانی در مراحل اولیه ۴۵ درصد و در مراحل پیشرفته ۹۰ درصد تغییرات بیانی از خود نشان می‌دهد.[۳۲]

ریزRNA**ها و مسیر پیام‌رسانی** WNT**:**

یکی دیگر از مسیرهای پیام‌رسانی مؤثر در سرطان پروستات مسیر wnt است. اثر هم‌افزایی این مسیر به همراه مسیر پیام‌رسانی Ras در پیشبرد مراحل انتهایی سرطان پروستات با افزایش بیان ژن‌هایی مانند سیکلواکسیژناز -۲ و c-Myc گزارش شده است.[۳۳] بیان نابجای پیام‌رسانی wnt سبب پایداری B-Catenin و ورود آن‌ها به هسته و به دنبال آن، مجموعه B-catenin-TCF/LEF سبب رونویسی از ژن‌های هدف

Archive of SID

www.SID.ir

خود مانند c-MYC، c-jun، سایکلین D1 و ماتری‌لایزین متالوپروتئینازها می‌شود. تحقیق‌ها نشان داده‌اند بیان MiR-34a در رده‌های سلولی PC-3 در شرایط آزمایشگاهی، تکثیر سلولی و تهاجم را متوقف و سلول‌ها را به سمت مرگ سلولی پیش می‌برد.[۳۳] همچنین در مطالعه مستقل دیگر miR-320 به عنوان یکی از تنظیم کننده‌های مسیر wnt/b-catenin شناخته شده است.[۳۴]

ریزRNAها و مسیر پیام‌رسانی p53:

p53 یک مهارکننده تومور است که در بیش از ۵۰ درصد انواع تومورها، جهش یا حذف ژنی و در بیش از ۸۰ درصد تومورها، برهم خوردن مسیر پیام‌رسانی آن گزارش شده است.[۳۵] مطالعه‌ها نشان داده‌اند p53 قادر به القای بیان ریزRNAهایی است که در فرایند توقف سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول نقش دارند که می‌توان از آن به خوشه miR-15a/16-1، miR-145، miR-34 و Let-7 اشاره کرد.[۳۶]

ریزRNAهای موجود در مایعات بدن:

از آن‌جا که ریزRNAها توالی کوتاه و اندازه کوچکی دارند، نسبتاً در برابر اثر آنزیم تجزیه‌کننده RNA مقاوم هستند و از ریزRNAهای موجود در سرم و بافت می‌توان به عنوان زیست نشان‌گر استفاده کرد.[۳۷] همچنین از نمونه ادرار بیماران مبتلا به سرطان پروستات جهت بررسی بیان تغییرات برخی از ریزRNAهای مرتبط با سرطان پروستات استفاده شده است که به عنوان یک نمونه غیرتهاجمی به بررسی بیش‌تری نیاز دارد (جدول شماره ۲).[۳۸و۴۰]

میرهای پیش‌برنده/ سرکوب‌گر تومور:

ریزRNAها را براساس تغییرات بیان و عملکرد می‌توان به دو گروه تقسیم کرد: گروه اول میرهای انکوژن (انکومیر) هستند که می‌توانند به عنوان یک پیش‌برنده تومور عمل کنند و سبب مهار یک سرکوب‌گر تومور شوند. بیان این ریزRNAها در سرطان افزایش دارد. گروه دیگر، ریزRNAهای سرکوب‌گر تومور هستند که بیان آن‌ها در سرطان کاهش می‌یابد و به طور معمول باعث تنظیم منفی ژن‌های پیش‌برنده تومور یا ژن‌های مهارکننده مرگ سلولی می‌شوند. این ریزRNAها تحت عنوان TSmiRs شناخته می‌شوند.[۴۱]

جدول ۲- ریزRNAهای با قابلیت زیست نشانگر در سرطان پروستات

ریزRNA	نمونه بررسی شده	تغییرات بیان	جایگاه	نقش در سرطان پروستات	اهمیت بالینی	مراجع
MiR-21	سرم و بافت پارافینه شده	افزایش	17q23.1	پیش‌برنده تومور	پیش‌آگهی	۳۸
MiR-101	بافت پارافینه شده	کاهش	1p31.3/9p24.1	سرکوب‌گر تومور	تشخیص	۳۸
MiR-375	بافت پارافینه شده	افزایش	2q35	پیش‌برنده تومور	تشخیص	۳۸
MiR-205	ادرار	کاهش	1q32.2	سرکوب‌گر تومور	تشخیص	۳۸
MiR-1	بافت تازه فریز شده	کاهش	20q13.33/18q11.2	سرکوب‌گر تومور	پیش‌آگهی	۳۸
MiR-143	بافت پارافینه شده	کاهش	5q32	سرکوب‌گر تومور	تشخیص/ پیش‌آگهی	۳۸،۳۹
MiR-107	ادرار	کاهش	10q23.31	سرکوب‌گر تومور	تشخیص	۴۰

Archive of SID

www.SID.ir

❋بحث و نتیجه‌گیری:

از آن‌جا که ژن‌های متعددی در شکل‌گیری و پیشرفت سرطان پروستات نقش دارند و با توجه به نقش تنظیمی ریزRNAها در ژن‌های مختلف دخیل در فرایندهای متعدد زیستی (تکثیر، چرخه سلولی، مرگ سلولی و انتقال اپیتلیال- مزانشیمی) این‌چنین تصور می‌شود که ریزRNAها دارای توانایی زیست نشان‌گر تشخیصی و طراحی دارو در درمان سرطان‌ها هستند. همچنین به دلیل نقش ریزRNAها در تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی متعدد دخیل در سرطان پروستات، با طراحی داروی مؤثر می‌توان به تعدیل بیان ریزRNA و در نتیجه پیامد حاصل از آن در مسیر پیام‌رسانی کمک کرد. ریزRNAها با توجه به عملکرد خود به روش‌های متفاوتی در طراحی دارو به‌کار می‌روند.[۴۲و۴۳] ریزRNAهای مهارکننده تومور در اکثر سرطان‌ها کاهش بیان دارند، بنابراین با استفاده از روش جای‌گزینی ریزRNA یا تقلید ریزRNA می‌توان بیان آن‌ها را افزایش داد.[۴۴] ریزRNAهای انکومیر پیش‌برنده و دارای افزایش بیان در سرطان هستند و با استفاده از آنتاگونیسم‌های ریزRNAها می‌توان سطوح بیان آن‌ها را کاهش داد. به این منظور می‌توان از ترکیب‌های دارای اثر مهارکنندگی رقابتی با ریزRNAها استفاده کرد یا با کاربرد مولکول‌های RNA مداخله‌گر کوچک (siRNA) مانع از فعالیت ریزRNA مورد نظر شد.[۴۵] طی پیشرفت‌های به دست آمده در سامانه‌های انتقال با ویژگی و حساسیت بیش‌تر مانند استفاده از لیپوزوم یا نانوذرات و همچنین کاربرد ترکیب‌هایی با پایداری بیش‌تر، امیدهای تازه‌ای جهت درمان‌های نوین سرطان‌ها (از جمله سرطان پروستات) با استفاده از ریزRNAها شکل گرفته است.

طی مطالعه‌های انجام شده از سال ۲۰۰۲ تاکنون ریزRNAهای مختلفی در پیدایش سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات مؤثر شناخته شده‌اند.[۴۵] با توجه به تشخیص دقیق ریزRNAها با استفاده از روش‌های مولکولی و پایداری آن‌ها در نمونه‌های مختلف زیستی، دانشمندان ریزRNAها را گزینه مناسبی جهت کمک در تشخیص و درمان سرطان پروستات در کنار سایر آزمون‌های تشخیصی و درمانی متداول، معرفی کرده‌اند.[۴۶] امید است در آینده تشخیص دقیق‌تر و درمان کارآمدتر سرطان پروستات را با کمک ریزRNAها شاهد باشیم.

❋مراجع:

1. Chen R, Ren Sh, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, et al. Prostate cancer in Asia: A collaborative report. Asian Journal of Urology 2014 Oct; 1 (1): 15-29. doi: org/10. 1016/j.ajur.2014.08.007

2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9-29.

3. Hosseini M, SeyedAlinaghi S, Mahmoudi M, McFarland W. A case-control study of risk factors for prostate cancer in Iran. Acta Med Iran 2010 Jan-Feb; 48 (1): 61-6.

4. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15 (22): 9575-8.

5. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. Clin Epidemiol 2012; 4: 1-11. doi: 10.2147/CLEP. S16747.

6. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. Eur Urol 2012 Jun; 61 (6): 1079-92. doi: 10.1016/j.eururo. 2012.02.054.

7. Hessels D, Schalken JA. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. Asian J Androl 2013 May; 15 (3): 333-9. doi: 10.1038/aja.2013.6.

Archive of SID

www.SID.ir

8. Hao Y, Zhao Y, Zhao X, He C, Pang X, Wu TC, et al. Improvement of prostate cancer detection by integrating the PSA test with miRNA expression profiling. Cancer Invest 2011 May; 29 (4): 318-24. doi: 10.3109/ 07357907.2011.554477.

9. Agrawal SN, Singh C, Mehta SS, Ghuman HS, Mehta GS, Sadana SK. Implications of prostate specific antigen and its molecular derivatives in the management of carcinoma prostate. International Journal of Scientific Study 2015 Jul; 3 (4): 159-64. doi: 10.17354/ ijss/2015/327

10. Goto Y, Kurozumi A, Enokida H, Ichikawa T, Seki N. Functional significance of aberrantly expressed microRNAs in prostate cancer. Int J Urol 2015 Mar; 22 (3): 242-52. doi: 10.1111/iju.12700.

11. Hata A, Lieberman J. Dysregulation of microRNA biogenesis and gene silencing in cancer. Sci Signal 2015 Mar 17; 8 (368): 1-11. doi: 10.1126/scisignal.2005825.

12. Hu W, Coller J. What comes first: translational repression or mRNA degradation? The deepening mystery of microRNA function. Cell Res 2012 Sep; 22 (9): 1322-4. doi: 10.1038/cr.2012.80.

13. Vincent K, Pichler M, Lee GW, Ling H. MicroRNAs, genomic instability and cancer. Int J Mol Sci 2014 Aug 20; 15 (8): 14475-91. doi: 10.3390/ijms150814475.

14. Reddy KB. MicroRNA (miRNA) in cancer. Cancer Cell Int 2015 Apr 2; 15: 38. doi: 10.1186/s12935-015-0185-1.

15. Polioudakis D, Abell NS, Iyer VR. miR-503 represses human cell proliferation and directly targets the oncogene DDHD2 by non-canonical target pairing. BMC Genomics 2015 Feb 5; 16: 40. doi: 10.1186/s12864-015-1279-9.

16. He J, Jing Y, Li W, Qian X, Xu Q, Li FS, et al. Roles and mechanism of miR-199a and miR-125b in tumor angiogenesis. PLoS One 2013; 8 (2): e56647. doi: 10.1371/journal. pone. 0056647.

17. Hilmarsdottir B, Briem E, Bergthorsson JT, Magnusson MK, Gudjonsson T. Functional role of the microRNA-200 family in breast morphogenesis and neoplasia. Genes (Basel) 2014 Sep 11; 5 (3): 804-20. doi: 10. 3390/genes5030804.

18. Siemens H, Jackstadt R, Hünten S, Kaller M, Menssen A, Götz U, et al. miR-34 and SNAIL form a double-negative feedback loop to regulate epithelial - mesenchymal transitions. Cell Cycle 2011 Dec 15; 10 (24): 4256-71. doi: 10.4161/cc.10.24.18552.

19. Peng Y, Liu YM, Li LC, Wang LL, Wu XL. microRNA‐503 inhibits gastric cancer cell growth andepithelial‐to‐mesenchymal transition. Oncol Lett 2014 Apr; 7 (4): 1233-8.

20. Rojas F, Hernandez ME, Silva M, Li L, Subramanian S, Wilson MJ, et al. The oncogenic response to MiR-335 is associated with cell surface expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP) Activity. PLoS One 2015 Jul 23; 10 (7): e0132026.doi: 10.1371/journal.pone.0132026.

21. Georgantas RW 3rd, Streicher K, Luo X, Greenlees L, Zhu W, Liu Z, et al. MicroRNA-206 induces G1 arrest in melanoma by inhibition of CDK4 and Cyclin D. Pigment Cell Melanoma Res 2014 Mar; 27 (2): 275-86. doi: 10.1111/pcmr.12200.

22. Wu X, Liu T, Fang O, Leach LJ, Hu X, Luo Z. miR-194 suppresses metastasis of non-small cell lung cancer through regulating expression of BMP1 and p27(kip1). Oncogene 2014 Mar 20; 33 (12): 1506-14. doi: 10.1038/onc.2013.108.

23. Jackson BL, Grabowska A, Ratan HL. MicroRNA in prostate cancer: functional

Archive of SID

www.SID.ir

importance and potential as circulating biomarkers. BMC Cancer. 2014 Dec 10; 14: 930. doi: 10.1186/1471-2407-14-930.
24. Fendler A, Stephan C, Yousef GM, Jung K. MicroRNAs as regulators of signal transduction in urological tumors. Clin Chem 2011 Jul; 57 (7): 954-68. doi: 10.1373/ clinchem.2010.157727.
25. Shtivelman E, Beer TM, Evans CP. Molecular pathways andtargets in prostate cancer. Oncotarget 2014 Sep 15; 5 (17): 7217-59.
26. Fallahabadi ZR, Daloii MR, Mahdian R, Behjati F, Shokrgozar MA, Abolhasani M, et al. Frequency of PTEN alterations, TMPRSS2-ERG fusion and their association in prostatecancer. Gene 2016 Jan 10; 575 (2 Pt 3): 755-60. doi: 10.1016/j.gene.2015.09. 068.
27. 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 Aug; 133 (2): 647-58.
28. Liu LZ, LiC, Chen Q, Jing Y, Carpenter R, Jiang Y, et al. MiR-21 induced angiogenesis through AKT and ERK activation and HIF-1α expression. PLoS One 2011 Apr 22; 6 (4): e19139. doi: 10.1371/ journal.pone.0019139.
29. Tian L, Fang YX, Xue JL, Chen JZ. Four microRNAs promote prostate cell proliferation with regulation of PTEN and its downstream signals in vitro. PLoS One 2013 Sep 30; 8 (9): e75885. doi: 10.1371/journal. pone.0075885.
30. Ito F. Target therapy for cancer: anti-cancer drugs targeting growth - factor signaling molecules. Biol Pharm Bull 2011; 34 (12): 1773.
31. AhmadI, Singh LB, Yang ZH, Kalna G, Fleming J, Fisher G, et al. Mir143 expression inversely correlates with nuclear ERK5 immunoreactivity in clinical prostate cancer. Br J Cancer 2013 Jan 15; 108 (1): 149-54. doi: 10.1038/bjc.2012.510.
32. Mulholland DJ, Kobayashi N, Ruscetti M, Zhi A, Tran LM, Huang J, et al. Pten loss and RAS/MAPK activation cooperate to promote EMT and metastasis initiated from prostate cancer stem/progenitor cells. Cancer Res 2012 Apr; 72 (7): 1878-89. doi: 10.1158/ 0008-5472. CAN-11-3132.
33. Chen WY, Liu SY, Chang YS, Yin JJ, Yeh HL, Mouhieddine TH, et al. MicroRNA-34a regulates WNT/TCF7 signaling and inhibits bone metastasis in Ras-activated prostate cancer. Oncotarget 2015 Jan 1; 6 (1): 441-57.
34. Hsieh IS, Chang KC, Tsai YT, Ke JY, Lu PJ, Lee KH, et al. MicroRNA-320 suppresses the stem cell-like characteristics of prostate cancer cells by downregulating the Wnt/beta-catenin signaling pathway. Carcinogenesis 2013 Mar; 34 (3): 530-8. doi: 10.1093/ carcin/bgs371.
35. Liu J, Zhang C, Feng Z. Tumor suppressor p53 and its gain-of-function mutants in cancer. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) 2014 Mar; 46 (3): 170-9. doi: 10. 1093/abbs/gmt144
36. .Otsuka K, Ochiya T. Genetic networks lead and follow tumor development: microRNA regulation of cell cycle and apoptosis in the p53 pathways. Biomed Res Int 2014; 2014: 749724. doi: 10.1155/2014/ 749724.
37. Gupta SK, Ban C, Thum T. Circulating microRNAs as biomarkers and potential paracrine mediators of cardiovascular disease. Circ Cardiovasc Genet 2010 Oct; 3 (5): 484-8. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958363.

Archive of SID

www.SID.ir

38. Casanova-Salas I, Rubio-Briones J, Fernandez-Serra A, López-Guerrero JA. miRNAs as biomarkers inprostate cancer. Clin Transl Oncol 2012 Nov; 14 (11): 803-11. doi: 10.1007/s12094-012-0877-0.

39. Peng X, Guo W, Liu T, Wang X, Tu X, Xiong D, et al. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. PLoS One 2011; 6 (5): e20341. doi: 10.1371/journal.pone. 0020341.

40. Bryant RJ, Pawlowski T, Catto JW, Marsden G, Vessella RL, Rhees B, et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. Br J Cancer 2012 Feb 14; 106 (4): 768-74. doi: 10.1038/ bjc.2011.595.

41. Babashah S. MicroRNAs: key regulators of oncogenesis. Springer; 2014. 3-28. doi: 10.1007/978-3-319-03725-7

42. Aghaee-Bakhtiari SH, Arefian E, Naderi M, Noorbakhsh F, Nodouzi V, Asgari M, et al. MAPK and JAK/STAT pathways targeted by miR-23a and miR-23b in prostate cancer: computational and in vitro approaches. Tumour Biol 2015 Jun; 36 (6): 4203-12. doi: 10.1007/s13277-015-3057-3.

43. Nodouzi V, Nowroozi M, Hashemi M, Javadi Gh, Mahdian R, et al. Investigation of the changes in the expression levels of NKX3-1 and PTEN genes in clinical prostate cancer tissues.Genetics in the3rd Millennium. 2013; 11 (2): 3061-9. [In Persian]

44. Ling H, Fabbri M, Calin GA. MicroRNAs and other non-coding RNAs as targets for anticancer drug development. Nat Rev Drug Discov 2013 Nov; 12 (11): 847-65. doi: 10. 1038/nrd4140.

45. Joseph B, Nair VM. ONCMIRs: from bench to bed side. Asian J Pharm Clin Res 2013; 6 (1): 18-24.

46. Cannistraci A, Di Pace AL, De Maria R, Bonci D. MicroRNA as new tools for prostate cancer risk assessment and therapeutic intervention: results from clinical data set and patients' samples. Biomed Res Int 2014; 2014: 146170. doi: 10.1155/2014/146170.

Archive of SID

www.SID.ir