Archive of SID

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۱، شماره ۳، پاییز ۹۰، صفحات ۱۵۱ تا ۱۶۱

Review Article

نقش ریز RNAها در تنظیم بیان ژن، آپوپتوز، تشخیص و درمان سرطان

محمدرضا نوری دلوئی[۱]، فاطمه وندرجب پور[۲]

[۱] استاد ژنتیک مولکولی پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

آپوپتوز، مرگ برنامه ریزی شده سلول است که در پاسخ به عامل‌های تنش‌زای گوناگون در بدن رخ می‌دهد. این فرایند، پدیده فعال و وابسته به انرژی است که ساز و کارها و عامل‌های ژنتیکی با برنامه‌های ویژه در کنترل و اجرای آن نقش دارند. سلول‌های محکوم به آپوپتوز دارای شاخص‌های ویژه‌ای هستند. آپوپتوز در مراحل متفاوت از تکامل زیستی موجود زنده نقش دارد و چنان چه از تنظیم خارج شود، بیماری‌های گوناگونی از جمله سرطان را موجب می‌شود. در مسیر آپوپتوز، مولکول‌های فراوانی مانند ریزRNAها (microRNA) درگیر هستند. ریز RNAها به عنوان مولکول‌های تنظیمی در بسیاری از فرایندهای سلولی نقش دارند. ریزRNAهای درگیر در آپوپتوز را بر اساس عملکردشان در دو دسته proapoptotic و antiapoptotic رده‌بندی می‌کنند. هر یک از این ریزRNAها می‌توانند بر روی شماری از mRNAهای هدف متصل گردند و از طرفی خود توسط ژن‌های دیگری فعال می‌شوند. این رویکرد تنظیمی بین ریزRNAها و ژن‌های درگیر موجب پیچیدگی در شناخت عملکردشان می‌شود. ریز RNAها در سلول‌های سرطانی و طبیعی، الگوی بیانی متفاوتی دارند. هردو مبحث آپوپتوز و ریزRNAها در سرطان بسیار مهم هستند. ریز RNAهای گوناگونی در مراحل متفاوت تومورزایی، متاستاز و رگ‌زایی درگیر هستند. از ریزRNAها به عنوان نشانگر زیستی در پیش‌گیری، تشخیص و پیش‌آگهی سرطان نیزاستفاده می‌شود. با دانش به دست آمده از ریز RNAها، روش‌های درمانی جدیدی نیز ایجاد شده است. اخیرا درمان سلول‌های سرطانی با وارد کردن ریز RNAهایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند، در سطح پژوهشی مطرح می‌باشد.

واژگان کلیدی: *آپوپتوز، ریزRNA، سرطان، Proapoptotic، Antiapoptotic، Mirtron.*

مقدمه

آپوپتوز (Apoptosis) مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که در زبان یونانی به معنای ریختن و افتادن گلبرگ‌ها از گل‌ها و یا برگ‌ها از درختان (برگ ریزان) است و تلفظ درست آن آپوتوز است (۴-۱)، اگرچه که آپوپتوز به دلیل کثرت استفاده در اذهان جا افتاده است. آپوپتوز نوعی از مرگ سلولی است که در پاسخ به عامل‌های تنش‌زای گوناگون مانند عامل‌های فیزیولوژیک، پاتولوژیک و یا محرک‌های سیتوتوکسیک در بدن رخ می‌دهد (۵). مشخص شده است که این پدیده یک مرحله فعال و وابسته به انرژی در سلول بوده و سازوکارها و عامل‌های ژنتیکی با برنامه خاصی در کنترل و اجرایش نقش دارند. سلول‌هایی که دچار مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند، دارای شاخص‌های ویژه‌ای هستند. برای نمونه، غشای سلول دست نخورده باقی می‌ماند، DNA به شکل اینترنوکلئوزومی با الگوی خاص قطعه قطعه شده و غشا و محتویات درونش به شکل حباب‌هایی در اختیار سیستم بیگانه خواری قرار می‌گیرند. در آپوپتوز بر خلاف نکروز، پاسخ بافتی به صورت التهاب دیده نمی‌شود (۶). آپوپتوز در مراحل متفاوت تکامل زیستی یک موجود زنده ایفای نقش کرده و اگر از تنظیم خارج شود بیماری‌های گوناگونی را موجب می‌شود. برای نمونه، فعالیت بیش از حد طبیعی آپوپتوز سبب بیماری‌های دژنره کننده مانند آلزایمر و پارکینسون می‌گردد (۷). از سویی دیگر، چنان

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، دکتر محمدرضا نوری دلوئی (**email**: nooridaloii@sina.tums.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۸۹/۱۱/۱۰
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۳/۱۲

www.SID.ir

Archive of SID

چه فعالیت آپوپتوزی کاهش یابد، سلول به سمت سرطانی شدن پیش می‌رود. پژوهشگران در جهت درمان سرطان و در راستای فعال کردن سازوکار مرگ برنامه ریزی شده در تلاش هستند (۸).

مولکول‌های فراوانی در مسیرهای آپوپتوز درگیر هستند که شناخته شده‌ترین آنها، کاسپازها (Caspases) هستند. کاسپازها، پروتئازهای با ساختار سیستئین – آسپارتات می‌باشند که اکثرا به شکل زیموژن (zymogen) هستند که با پروتئولیز شدن به پروتئاز فعال تبدیل می‌شوند. با فعال شدن کاسپازهای آغازگر، آبشاری از کاسپازها فعال می‌شوند. درمجموع، دو سازوکار برای شروع آپوپتوز شناسایی شده است: مسیر برون سلولی و مسیر درون سلولی. در مسیر برون سلولی سیگنال مرگ محیط به گیرنده‌های ویژه مرگ (TNFR و fasR) متصل شده و موجب فعال شدن کاسپازهای آغازگر می‌شوند. مسیر دیگر، مسیر درونی یا میتوکندریایی است که توسط به هم خوردن نفوذپذیری غشا میتوکندری و آزاد شدن شماری مولکول های موجود در غشا میتوکندری از جمله سیتوکروم C و AIF آغاز می‌گردد که این پروتئین‌ها نیز به نوبه خود موجب فعال شدن کاسپازهای آغازگر دیگری می‌شوند که در نهایت آبشاری از کاسپازها به راه افتاده و سلول به سمت خودکشی خود پیش می‌رود. از جمله مولکول‌های مهم دیگر در مسیر آپوپتوز، IAP (Inhibitor of apoptosis) یا همان پروتئین‌های مهار کننده آپوپتوز می‌باشند، که تا امروز انواع زیادی از این نوع شناخته شده است (۶). به جز پروتئین‌ها، مولکول‌های RNAی غیر کدکننده کوچکی به نام ریزRNAها (microRNAs) نیز درتنظیم و کنترل مسیرهای گوناگون آپوپتوز، کارکرد کلیدی دارند (۱۱-۹).

ریز RNAها که به طور عمده در دهه اخیر شناسایی شده‌اند، در فرایندهای گوناگون سلولی نقش ایفا می‌کنند. اینها، مولکول‌های RNAی تک‌رشته‌ای کوتاهی به طول حدود ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید هستند که ترجمه نمی‌شوند و در تنظیم بیان ژن نقش دارند. امروزه بیش از ۸۲۰ عدد از ژن‌های ریزRNA در درون ژنوم انسان شناسایی شده‌اند (۲،۱۱،۱۲). ریزRNAها، بازیگر اصلی کنترل کننده وضعیت سلولی‌اند و در تنظیم بقاء، مرگ، رشد و تمایز سلول نقش دارند (۱۳،۱۴). بیان غیر عادی این ریز RNAها در بسیاری از بیماری‌های انسانی و در الگوهای حیوانی بررسی شده است که نشان دهنده نقش تاثیرگذار آنها در ایجاد بیماری‌ها از جمله در تومورزایی است (۹). شایان تاکید است که به طور کلی، میزان بیان کلی ریزRNAها در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی کاهش نشان می‌دهد. این رویکرد نشان دهنده نقش ضد سرطانی این ریز مولکول‌ها می‌باشند (۱۷-۱۵). ارتباط انواع ریز RNAها و آپوپتوز، از زمینه‌هایی است که مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. از میان ۸۲۰ ریز RNA شناخته شده انسانی، حدود ۳۰ مورد در تنظیم آپوپتوز نقش دارند و احتمالا در مطالعات آینده این تعداد افزایش خواهد یافت. Wang Z. در مقاله ۲۰۱۰ خود برای تسهیل کار، ریزRNAهایی را که در فرایند آپوپتوز نقش دارند، ریز RNAهای تنظیم کننده آپوپتوز (apoptosis-regulating miRNAs) نامیده است. این نوع ریز RNAها به عنوان هدف‌های مولکولی درمان سرطان مطرح هستند (۱۱،۱۸).

اولین بار در سال ۱۹۹۳ در کرم نماتود سی الگانس (Caenorhabditis elegans)، ژن یک ریز RNA به نام Lin-4 گزارش شد که به mRNA سازنده lin-14 متصل می‌شود و موجبات مهار ترجمه این mRNA را فراهم می‌آورد. این مهار به وسیله اتصال به توالی 3' – UTR موجود در mRNA از طریق جفت شدن ناکامل دو رشته با یکدیگر محقق می‌شود. در پس آن، در سال ۲۰۰۰، Ruvukun و همکاران یک ریزRNA دیگر به نام let –۷ را در همان کرم شناسایی کردند. گفتنی است که توالی let-7 از کرم تا پستانداران حفظ شده و ثابت باقی مانده است. این ریز RNAها به عنوان تنظیم کننده‌های زمان رشد و نمو سلولی عمل می‌کنند. گروه Ruvukun، به نحو گسترده ژن‌های هم ساخت let-7 را در جانوران دیگر از جمله مگس سرکه، موش و انسان کشف کردند (۲،۱۱).

ژن‌های ریز RNAها اکثرا به شکل خوشه‌ای (Cluster) در روی یک کروموزوم قرار می‌گیرند و تا به امروز خوشه‌های ریز RNAی متعددی روی کروموزوم‌های گوناگون شناسایی شده‌اند. این خوشه‌ها می‌توانند به شکل چند سیسترونی رونویسی شوند، بدین مفهوم که ابتدا از چندین ریزRNAی موجود در یک خوشه، تنها یک رونوشت اولیه ایجاد می‌شود و در پس آن به چندین ریز RNA بالغ تبدیل می‌شوند. همچنین، اکثریت ریزRNAهایی که حالت چند سیسترونی دارند، دارای وظایف مرتبط با هم هستند (۱۹). در یک رده‌بندی دیگر، ژن‌های ریز RNAها به دو گروه تقسیم می‌شوند. گروه نخست، به شکل ژن‌های مجزا هستند که در میان ژن‌های تولید کننده پروتئین قرار می‌گیرند و miRNA-های بین ژنی (intergenic) نام دارند. گروه دوم، ژن‌هایی از ریز RNAها هستند که در درون ژن‌های کد کننده پروتئین واقع شده‌اند و miRNAهای درون ژنی (intragenic) خوانده

www.SID.ir

Archive of SID

می‌شوند. ۴۲ درصد از ریز RNAهای شناخته شده در گروه دوم جای دارند.

گروه miRNAهای درون ژنی خود به چندین دسته کوچک‌تر تقسیم می‌شوند:

الف)intronic miRNAها، که ژن‌های آنها در بخش اینترونی ژن کد کننده پروتئین قرار دارند. بیشترین میزان ریز RNAهای شناخته شده در این دسته جای می‌گیرند (۴۴ درصد).

ب) exonic miRNAها، که ژن‌های آنها در بخش اگزونی ژن کد کننده پروتئین قرار دارند و درصد ناچیزی از ریز RNAها را دربر می‌گیرد (۷ درصد).

ج) untranslated region '3، که ژن‌های آنها در بخش ۳'UTR ژن کد کننده پروتئین قرار دارند (۱/۵ درصد).

د) 5'UTR، که ژن‌های آنها در بخش ۵'UTR ژن کد کننده پروتئین قرار دارند (۱ درصد).

اکثریت ریز RNAهای شناخته شده متعلق به دو گروه intragenic و intronic ریزRNAها می‌باشند و سه گروه باقی مانده درصد ناچیزی از مجموع ریزRNAهای شناخته شده را به خود اختصاص داده‌اند (۱۴،۱۸).

شایان ذکر است که اکثر ژن‌های کد کننده ریز RNAهای انسانی شناخته شده در نواحی مرتبط با سرطان قرار گرفته‌اند. این نواحی شامل نقاط شکست رایج (Common chromosomal break points)، نواحی فاقد هتروزیگوتی (loss of heterozygosity ، LOH)، نواحی تکثیر یافته (amplified)، جایگاه‌های شکننده (fragile site) و نقاط داغ محل ورود پاپیلوما ویروس می‌باشند. همچنین در نقاطی از کروموزوم که در نزدیکی ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی و رشد سلولی می‌باشند، یافت می‌شوند (۲۰).

پردازش و تولید ریز RNAها

پردازش و تولید ریز RNAها در ۵ مرحله انجام می‌پذیرد:

الف) مرحله نخست، بسته به این که ژن ریز RNAها به شکل یک ژن مجزا و یا در درون یک ژن کد کننده پروتئینی قرار گرفته باشد، دو سازوکار برای رونویسی این ژن‌ها وجود دارد. ژن‌های ریز RNAهای بین ژنی در این مرحله توسط RNA پلیمراز II (اکثرا) و یا توسط RNA پلیمراز III رونویسی می‌شوند که فراورده حاصل یک رونوشت بلند به نام ریز RNA اولیه pri-miRNA (primary miRNA) می‌باشد (۱۱،۲۱). مولکول ریز RNA اولیه طولی در حدود چند صد تا چند هزار نوکلئوتید دارد و دارای 5'capped و دم پلی A می‌باشد (۲). این ریز RNA اولیه به شکل ساختار ساقه-حلقه دیده می‌شود (۲،۲۲). Intronic miRNAها توسط آنزیم RNA پلیمراز II، پروموتر و همه عامل‌های تنظیمی مربوط به ژنی که در درون آن قرار دارند، رونویسی می‌شوند و سپس توسط ماشین پردازش RNA غیروابسته به مسیر Drosha، اینترون‌ها جدا می‌شوند (۲۳).

ب) در مرحله دوم، یک آنزیم ریبونوکلئاز نوع III (Drosha) همراه با یک پروتئین واجد گستره متصل شونده به RNA دو رشته‌ای (DGCR8/Pasha) شرکت دارند (۲). آنزیم Drosha به همراه DGCR8 (جهت برش دقیق و کارآمد) بخش‌هایی از ریز RNA اولیه را بریده و در نهایت یک مولکول حدود ۱۰۰-۶۰ نوکلئوتیدی به نام پیش‌ساز ریز RNA، pre-miRNA (precursor miRNA) با ساختار سنجاق سری یا ساقه-حلقه ایجاد می‌کند. Pre-miRNA ایجاد شده دارای یک انتهای '۵ فسفاته و یک انتهای '۳ هیدروکسیله می‌باشد که در انتهای '۳ آن ۲ یا ۳ نوکلئوتید آزاد جفت نشده قرار دارد (۲).

دسته دوم، اینترون‌های سازنده ریز RNAها ساختاری شبیه به pre-miRNA به خود می‌گیرند. این اینترون‌ها به شکل ساختار ساقه-حلقه تا خورده و دارای سر '۵ فسفاته و سر '۳ هیدروکسیله با ۲ نوکلئوتید جفت نشده هستند (۲۳). اینترون‌های ایجاد کننده پیش ساز ریز RNAها را، mirtrons نیز نامیده‌اند. سپس Mirtrons وارد مسیر پردازشی ریز RNAها می‌شوند (۹،۱۱،۲۴).

ج) مرحله سوم شامل خروج pre-miRNAها از هسته توسط RanGTP و exportin-5 از طریق منافذ هسته‌ای و ورود به سیتوپلاسم می‌باشد. پس از ورود به سیتوپلاسم RanGTP به RanGDP هیدروکسیله می‌شود و در نتیجه pre-miRNA از exportin-5 جدا می‌شود (۲).

د) در مرحله چهارم در سیتوپلاسم، ریبونوکلئاز III دیگری به نام Dicer همراه با یک پروتئین متصل شونده به RNA دورشته‌ای به pre-miRNA متصل و برش داده شده و در نهایت ریز RNA بالغ ایجاد می‌کنند (۲). پروتئین متصل شونده به RNA دو رشته‌ای که همراه با Dicer کار می‌کند در مگس سرکه *Loquacious* و در انسان TRBP (transactivation-response element RNA-binding protein partner) است (۲). ریز RNA بالغ (*miRNA/miRNA) با طولی حدود ۲۲ نوکلئوتید درواقع یک مولکول دورشته‌ای فاقد ساختار حلقه است. در هردو انتهای آن یک انتهای '۵ فسفاته و یک انتهای '۳ هیدرکسیله دیده می‌شود که در انتهای '۳، ۲ یا ۳ نوکلئوتید آزاد و جفت نشده وجود دارد. در

www.SID.ir

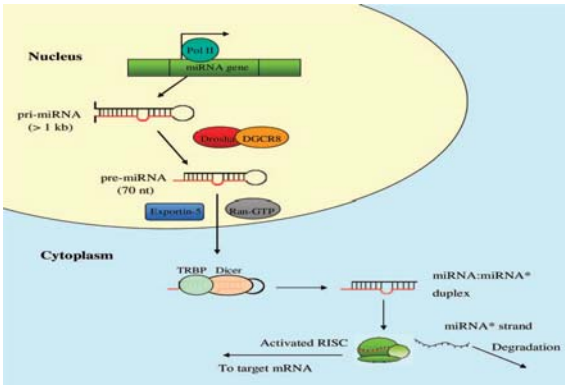
Archive of SID

*miRNA/miRNA لزوما همه بازها با هم جفت نشده‌اند و در اصل اتصالات ناکاملی بین دو رشته دیده می‌شوند (۲).

ه) در مرحله پنجم رشته miRNA از دوبلکس *miRNA/miRNA وارد مجموعه RISC (خاموش کننده) می‌شود و رشته دیگر *miRNA جدا شده و یا از بین می‌رود. مجموعه RISC براساس پایداری دمایی دو سر دوبلکس *miRNA/miRNA رشته miRNA را شناسایی می‌کند. رشته‌ای که انتهای '۵ آن با پایداری کمتری به رشته دیگر جفت شده باشد، وارد مجموعه RISC می‌شود (۲). miRISC مجموعه‌ای از چندین پروتئین (Dicer، TRBP، PACT و Gemin3) است، اما Argonaute (Ago) پروتئین‌ها مستقیما با ریز RNA در ارتباطند. این پروتئین‌ها دارای ۴ گستره هستند: گستره آمینی (N)، PAZ، middle و گستره Piwi. گستره PAZ به انتهای '۳ ریز RNA متصل می‌شود، درحالی که سه گستره دیگر شیارهایی را برای اتصال رونوشت هدف به ریز RNA ایجاد می‌کنند. ایجاد جهش در پروتئین Ago مانع از فعالیت ریز RNAهای بالغ می‌شود و این نشان دهنده نقش اصلی و کلیدی این پروتئین‌ها است (۱۸). نقش اصلی مجموعه RISC، هدایت ریز RNA بالغ به سمت رونوشت هدف و جلوگیری از فرایند ترجمه و تولید پروتئین است. اتصال ریزRNA به mRNA هدف به دو شکل است؛ یا این اتصال کامل است که در این صورت mRNA هدف توسط مجموعه RISC بریده می‌شود، یا اینکه اتصال ناکامل است و تنها بیان پروتئین هدف مهار می‌شود (شکل ۱) (۲،۹،۱۱) (۱). شایان تاکید است که در سیتوپلاسم سلول‌های انسانی ناحیه‌ای به نام P-body (processing body)وجود دارد که مکان فعالیت مجموعه miRISC می‌باشد. در نماتود *C.elegans* در ناحیه P-body پروتئینی به نام AIN-1 شناسایی شده است که به پروتئین ALG-1 از مجموعه پروتئین‌های RISC متصل می‌شود و مجموعه miRISC را به ناحیه P-body هدایت می‌کند (۲،۱۱).

ریز RNAها در سر '۵ خود ۲ تا ۸ نوکلئوتید دارند، معروف به seed site، که مسؤول شناسایی مکان اتصال درmRNA هدف می‌باشد (۲۵). از سوی دیگر، احتمالا بخش میانی و سر '۳ ریز RNAها نیز در تشکیل مجموعه miRISC نقش ایفا می‌کنند. ریزRNAها می‌توانند به بخش 3'UTR، 5'UTR و بخش کد کننده mRNA هدف پیوند واتسن-کریک ایجاد کنند (۲۶،۲۷). در پستانداران، تجمع miRISC در 3'UTR سبب تسهیل د-آدنیلاسیون و تجزیه mRNA ویا سرکوب در مرحله شروع ترجمه می‌شود که این امر وابسته به عامل‌های متعددی است: ۱) درجه مکمل بودن جایگاه اتصالی، ۲) تعداد نوکلئوتیدهای دخیل در شناسایی واقع در seed site و ۳) میزان دردسترس بودن جایگاه‌های اتصالی (۳۱-۲۸).

شایان تاکید است که ریز RNAها توانایی تنظیم بیان یک-سوم از mRNAهای انسانی را دارا هستند، زیرا که هر ریز RNA می‌تواند تا حدود ۲۰۰ mRNA را هدف خود شناسایی کند و هر ژن دارای چندین مکان اتصالی به ریز RNAهای گوناگون است (۳۲).



شکل ۱- مراحل بیوژنز (زیست‌زایی) ریزRNA. تولید pri-miRNA توسط RNA پلیمراز II. تبدیل شدن به pre-miRNA توسط Drosha/DGCR8 در هسته. انتقال از هسته به سیتوپلاسم توسط Exportin-5 و Ran-GTP. ایجاد دورشته *miRNA/miRNA توسط TRBP/Dicer. در نهایت رشته *miRNA جدا شده و تخریب می‌شود و رشته miRNA به مجموعه RISC و در نهایت به mRNA هدف خود متصل می‌شود.

ریز RNAها و آپوپتوز

از جمله ویژگی‌های سلول‌های سرطانی عدم رخداد آپوپتوز می‌باشد و ریزRNAها در تنظیم مسیرهای آپوپتوز نقش ایفاء می‌کنند. با استفاده از تحلیل‌های رایانه‌ای- بیوانفورماتیکی در سال ۲۰۱۰ توسط miRanda و miRBase مشخص شد که اکثریت بالایی از ریز RNAهای شناسایی شده در مهره‌داران (۷۰ درصد)، حداقل دارای یک ژن هدف مرتبط با مرگ و یا بقاء سلولی هستند. این امر پیشنهاد می‌کند که اکثریت ریز RNAهای مهره‌داران می‌توانند در تنظیم آپوپتوز در شماری از انواع سلول‌ها کارکرد داشته باشند (۱۸). اولین ریزRNAهای مرتبط با آپوپتوز miR-14 وbantam هستند که در مگس سرکه شناسایی شده‌اند (۳۳). ریز RNAها را بر اساس نقشی که درروند ایجاد سرطان دارند، به دو دسته تقسیم می‌کنند: انکومیر (OncomiR) و Suppressor miR. ریز RNAهایی که در ایجاد و پیشرفت تومور نقش دارند را انکومیر می‌نامند

www.SID.ir

Archive of SID

(۳۴). هرگونه نقشی در مسیر تولید ریز RNAها می‌تواند موجب ایجاد تغییر در میزان و انواع ریز RNAهای یک سلول شده و در نتیجه سلول را به سمت تومورزایی هدایت کند (۳۵). آنزیم Dicer در ایجاد ریز RNA بالغ نقش دارد و کاهش یا عدم بیان ژن Dicer، موجب کاهش در میزان ریز RNAهایی مانند let-7a، miR-16 و miR-21 می‌شود که این ریز RNAهای نام برده در مسیر آپوپتوز ایفای نقش می‌کنند (۳۶). ژن‌های درگیر در فرایند آپوپتوز به دو دسته تقسیم می‌شوند: ژن‌هایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند (pro-apoptotic) و ژن‌هایی که مانع ایجاد آپوپتوز می‌شوند (anti-apoptotic). هر دو نوع ژن‌های دخیل در آپوپتوز پتانسیل تنظیم توسط ریز RNAها را دارند. هر ریز RNA به تنهایی می‌تواند دو نقش pro-apoptotic و anti-apoptotic را داشته باشد که این نقش بر اساس نوع سلول و نوع ژن درگیر تعیین می‌شود (شکل ۲) (۳۷).

ریز RNAهای Pro-Apoptotic

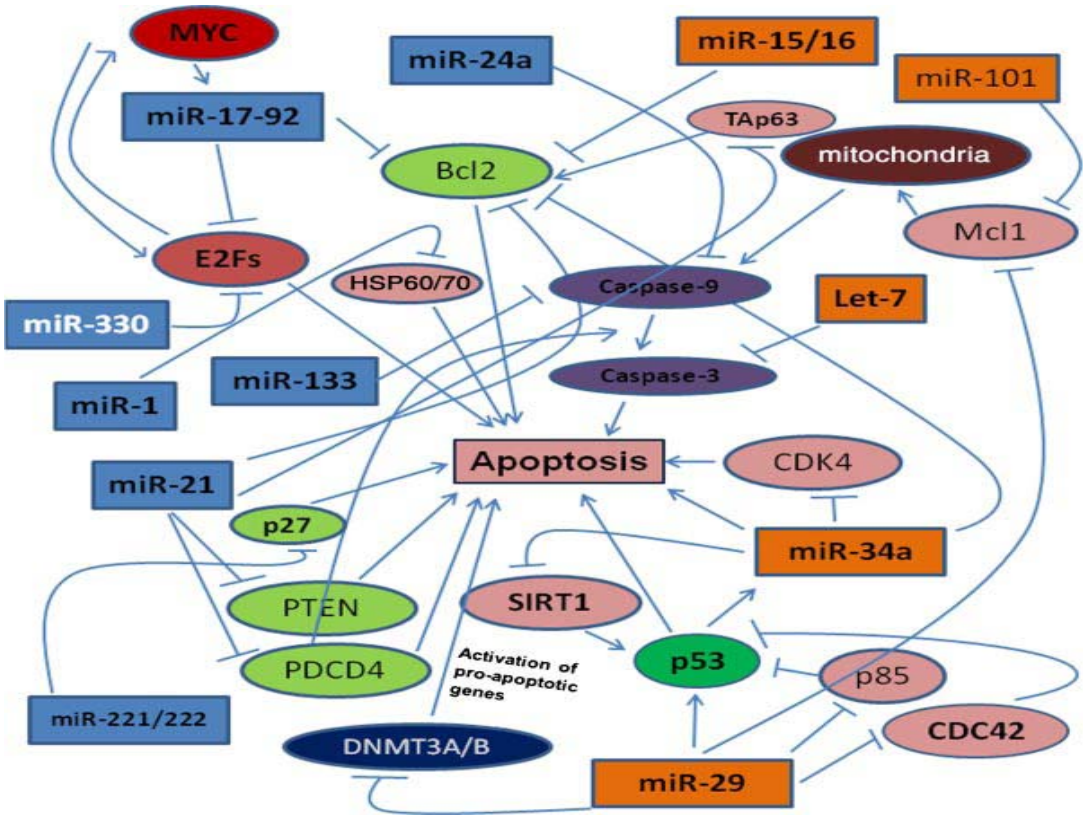
در سلول‌های سرطانی کاهش گسترده ریز RNAهای pro-Apoptotic مشاهده شده است. پروتئین P53 توسط تنظیم میزان بیان ریزRNAها، سازوکار آپوپتوز را کنترل می‌کند (۳۷). افزون بر این، با توجه به این که P-53 یک عامل رونویسی است، موجب رونویسی ژن‌های خانواده miR-34، miR-215 و miR-192 می‌شود (۳۷،۳۸). مشخص شده است که فعال شدن p-53 سبب افزایش بیان بیش از ۳۰ ریز RNA می‌شود که این ریز RNAها جزو دسته ریز RNAهای سرکوبگر تومور (شامل let-7a، miR-15a/16 و miR-34a) هستند. miR-34a به عنوان یک ریز RNA سرکوبگر تومور و pro-apoptotic مستقیما توسط p53 فعال می‌شود (۴۰،۴۱). miR-34a روی کروموزوم 1p36-23 قرار دارد و عدم بیان این ریز RNA در اکثر سرطان‌ها رایج است. این ناحیه اکثرا در چندین سرطان از جمله نوروبلاستوما حذف و یا با متیله شدن در ناحیه پروموتری آن بیانش مهار می‌شود (۴۲). براساس گزارش سال ۲۰۱۰، بیان بالای miR-34a در رده سلولی توموری بدخیم پوشش عصبی، سبب تحریک آپوپتوز می‌شود (۴۳). mRNAهای هدف miR-34a همه در مسیر آپوپتوز و تکثیر سلولی نقش دارند و شامل CDK4، MYCN و E2F5 هستند (۴۴،۴۵). هم چنین miR-34a با مهار SIRTI سبب تحریک آپوپتوز می‌شود (۴۶). درمجموع، بیان miR-34a موجب تغییرات شدید در بیان ژن و توسعه آپوپتوز می‌گردد (۴۷). در میان خانواده miR-34، miR-34a وmiR-34c هردو seed siteهای یکسانی دارند و در سرطان پروستات دیده شده است که هر دو این ریز RNAها در مسیر آپوپتوزی از مسیر گیرنده آندروژنی وابسته به p53 نقش اساسی دارند (۴۸). ارتباط بین miR-34a و p53 در آزمون‌های متعددی گزارش شده است. سلول‌های سرطانی ریه انسانی از نوع H1299، سلول‌های سرطان پستان انسانی نوع MCF-7، سلول‌های اوستئوسارکومای نوع U-2OS و سلول‌های سرطان کولون نوع HCT116 از آن جمله‌اند (۴۹،۵۰).

خانواده ریز RNAهای let-7، ۱۱ عضو نزدیک به هم هستند که به شکل گروهی بسیار حفظ شده‌اند. بسیاری از ژن‌های let-7 در نقاط شکننده مرتبط با سرطان قرار دارد و این مشاهده اولین ارتباط بین let-7 با سرطان‌های انسانی را مشخص کرد (۲۰). سپس کاهش بیان let-7 در سرطان ریه گزارش شد (۵۱). پروتوانکوژن RAS به عنوان یکی از هدف‌های let-7 در سال ۲۰۰۵ در *invitro* شناسایی شد. بیان بالای پروتئین RAS همراه با کاهش بیان let-7 در *invivo* مشاهده گردید. انکوژن HMGA2 یکی دیگر از هدف‌های let-7 است که این دو بیان کننده نقش مهارکننده توموری let-7 می‌باشد (۵۲،۵۳). در سال ۲۰۰۷ بیان بالای ۵ تا از ۷ ریز RNAی let-7 انسانی در سلول‌های A549 هم زمان با کاهش سلول‌های تکثیرشونده گزارش شد، در حالی که مهار همین ۵ ریزRNA موجب افزایش تعداد سلول‌های تکثیر شونده شده بود (۵۴). هم چنین let-7 به شکل اختصاصی، کاسپاز۳ را هدف قرار می‌دهد و بدین ترتیب درتنظیم آپوپتوز نقش ایفاء می‌کند (۵۵).

miR-15 و miR-16 با هدف قرار دادن BCL2 موجب تحریک آپوپتوز می‌شوند. بیان BCL2 به عنوان یک anti-apoptotic در شماری از سرطان‌های انسانی افزایش می‌یابد که از آن جمله می‌توان به سرطان پستان و لنفوم B cell اشاره کرد (۵۶،۵۷). میزان بیان این دو ریز RNA در حدود ۶۸ درصد بیماران مبتلا به CLL، کاهش چشمگیری دارد (۵۸). در واقع میزان بیان این دو ریز RNA رابطه معکوس با میزان بیان BCL2 در سلول‌های CLL دارند. هم چنین انتهای 3'UTR در BCL2 جایگاهی برای اتصال به هر دو نوع ریز RNA دارد. ترانسفکت کردن هریک از ژن‌های miR-15 ویا miR-16 به رده سلولی MEG-01 که بیان بالایی از BCL2 و عدم بیان این دو ریز RNA را دارد، موجب کاهش قابل توجهی در میزان پروتئین BCL2 می‌شود، بی آنکه سطح mRNA مربوطه کاهشی نشان دهد (۵۹). در CLL، خوشه ژنی miR-15-16 اکثرا حذف و یا کاهش بیان نشان می‌دهد؛ رخدادی که موجب

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲- شبکه ریز RNAهای درگیر در آپوپتوز. ریز RNAهای anti-apoptotic با رنگ آبی و ریز RNAهای pro-apoptotic با رنگ نارنجی نشان داده شده‌اند. علامت فلش نشان دهنده ژن‌های فعال کننده ریز RNAها است و خط‌های بسته شده نشان دهنده تاثیر ریز RNAها بر روی mRNA های هدف است. ریز RNAهای anti-apoptotic شامل miR-133 که سبب مهار کاسپاز ۹ می‌شود، miR-21 که موجب مهار پروتئین‌های pro-apoptotic PTEN و PDCD4 می‌شود، miR-221/222 که موجب مهار p27 می شود، miR-17-92 که توسط myc تولید شده و موجب مهار E2Fs و BCL2 می‌شود، miR-330 نیز موجب مهار E2Fs می‌شود، miR-1 که پروتئین شوک حرارتی HSP60/70 را مهار می‌کند و miR-24a که مانع از فعال شدن کاسپاز ۹ می‌شود. ریز RNAهای pro-apoptotic شامل miR-15/16 که بر روی BCL2 اثر دارد ، miR-101 که پروتئین Mcl1 را مهار می‌کند، let-7 که کاسپاز ۳ را مهار کرده، miR-34a که توسط p53 فعال شده و CDK4 را مهار کرده و miR-29 که پروتئین p53 را فعال و دو پروتئین P85 و CDC42 را مهار می‌کند. دو پروتئین p85 وCDC42 هر دو نقش مهاری روی p53 دارند.

افزایش سطح پروتئین BCL2 بدون آسیب به ژن BCL2 در این بیماران می‌شود (۶۰). افزون بر حذف خوشه ژنی miR-15-16 در CLL، وجود جهش‌هایی در این خوشه ژنی می‌تواند مسبب کاهش بیان این ریز RNAها شود (۶۱).

ریز RNAهای Anti-Apoptotic

این نوع ریز RNAها با هدف قرار دادن ژن‌های pro-apoptotic موجب کارکرد anti-apoptotic می‌شوند، هم چنین با تحریک تکثیر سلولی سبب مهار آپوپتوز می‌شوند. MYC را می‌توان به عنوان تنظیم کننده تکثیر سلولی و آپوپتوز درنظر گرفت. MYC به عنوان عامل رونویسی موجب فعال شدن و بیان ریز RNAهای موجود در خوشه ژنی miR-17-92 می‌شود. این ریز RNAها به نوبه خود، E2F را مورد هدف قرار می‌دهند و در نهایت یک پس‌خورد (feedback) منفی ایجاد می‌شود. خوشه ژنی miR-17 واقع در کروموزوم 13q31 از ۶ ریز RNA (miR-92, -17-5p, -18, -19a, -20) تشکیل شده است. این ناحیه اغلب در لنفوما و انواع دیگر تومورها دوبرابر تکثیر (amplified) می‌شود (۶۲). در پژوهشی در سال ۲۰۰۵ مشخص شد که میزان ریز RNAهای اولیه و بالغ مشتق شده از این خوشه ژنی اغلب در لنفومای B cell افزایش بیان دارد. در پس آن، برای بررسی وجود رابطه احتمالی بین میزان افزایش یافته بیان این خوشه ژنی و رشد تومور، یک الگوی موش مبتلا به لنفوم B cell را توسط رتروویروس حامل خوشه ژنی کوتاه شده‌ای (truncated) از خوشه miR-17 که بیان بالاتری از همه ریز RNAهای موجود در خوشه ژنی مذکور به استثنای miR-92 دارد، آلوده کردند. این ویروس موجب

www.SID.ir

Archive of SID

ابتلای سریع‌تر در موش شد، رخدادی که نشان دهنده نقش ریز RNAهای موجود در این خوشه ژنی در تومورزایی است (۶۳). در سلول‌های سرطان ریه مهار miR-17-5p و miR-20a توسط اولیگونوکلئوتید آنتی‌سنس سبب تحریک مسیر آپوپتوز می‌شود (۶۴). در سال ۲۰۰۹ دیده شد که در رده سلولی لیمفوسیتیک لوکمیای حاد T cell، افزایش بیان NKX2.5 سبب فعال شدن miR-17-92 و کاهش E2F1 می‌شود (۶۵). در لنفومای B cell، ژن‌های pro-apoptotic p21 و BIM مورد هدف miR-17-92 قرار می‌گیرند (۶۶). بیان E2F1 توسط خوشه ژنی miR-106b و miR-93 سرکوب می‌شود و از طرفی E2F1 موجب فعال شدن خوشه ژنی miR-106-25 می‌شود، بدین ترتیب یک حلقه پس خورد (feedback loop) منفی ایجاد می‌کند. افزایش بیان miR-106b-25 در اکثریت سرطان‌های شکمی، معدی گزارش شده است (۶۷).

شایان تاکید است که اغلب ژن‌های هدف شناخته شده برای miR-221 و miR-222، نقش pro-apoptotic دارند، بنابراین افزایش بیان miR-221/222 به تکثیر و بقاء سلول منجر می‌شود. CDKNIB (p27) به عنوان یک سرکوبگر تومور یکی از ژن‌های هدف این دو ریزRNA است که موجب گسترش آپوپتوز می‌شود. بنابراین miR-221/222 با مهار آپوپتوز موجب پیشرفت سرطان می‌شود (۶۸). از ژن‌های هدف دیگر miR-221/222 می‌توان به CDKNIC (p57)، BMF، cKIT و گیرنده استروژن α اشاره کرد. همچنین ممکن است بر حسب نوع تومور و نوع ژن هدف، miR-221/222 به عنوان pro-apoptotic کارکرد داشته باشد (۷۲-۶۹،۱۱،۹).

در سرطان گلیوبلاستوما که یک تومور مغزی بسیار بدخیم و پیشرونده است، میزان بیان miR-21 افزایش زیادی دارد. این افزایش miR-21 در کشت‌های گلیوبلاستوما و در ۶ رده سلولی آن دیده شده است. در کشت‌های گلیوبلاستوما با knock down کردن miR-21، تعداد سلول‌ها به طور چشم‌گیری کاهش پیدا کردند. این کاهش به دلیل افزایش آپوپتوز می‌باشد و ارتباطی با تکثیر سلولی ندارد، زیرا که میزان فعالیت کاسپازهای ۳ و ۷ افزایش می‌یابد (۷۳). miR-21 در انواع سلول‌های سرطانی افزایش پیدا می‌کند. miR-21 با هدف قرار دادن چندین ژن سرکوبگر تومور، کارکرد انکوژنی و anti-apoptotic دارد. TPMI و PTEN از ژن‌های هدف این ریز RNA می‌باشند (۷۴). در کارسینومای کبدی، PTEN از ژن‌های هدف miR-21 شناخته شده است، به نحوی که میزان بیان miR-21 و این دو پروتئین رابطه عکس با هم دارند (۷۵). استفاده از آنتی‌سنس miR-21 موجب کاهش تکثیر سلولی و افزایش میزان آپوپتوز در رده سلولی سرطان پانکراس می‌شود (۷۶). در پژوهش دیگری در سال ۲۰۰۹ مشخص شد که استفاده از آنتی‌سنس miR-21، افزایش بیان PTEN و RECK و در نتیجه توقف چرخه ی سلولی را در پی دارد (۷۶). در سلول‌های سرطانی پستان نوع MCF-۷ نیز miR-21 فعالیت anti-apoptotic دارد (۷۷).

ریز RNAهای دیگر درگیر در آپوپتوز

در غربالگری، مجموع ژنوم (genome-wide screen) با استفاده از مهارکننده‌های ریز RNAهادر سلول‌های HeLa برای ریز RNAهای درگیر در آپوپتوز، شماری از ریز RNAهایی که موجب کاهش رشد سلول می‌شدند، مشتمل بر miR-95، -124، 125-، 134-، 144-، 150-، 152-، 187-، 190-، 191-، -192، 193-، 204-، 211-، 218-، 220-، 296- و 299- شناسایی شدند (۷۸). با غربالگری ژنومی مشخص شد که ریز RNAهای let-7، miR-10a، miR-144 و miR-150 تاثیر منفی بر روی آپوپتوز دارند و بر روی فعالیت کاسپازها تاثیر دارند (۷۹).

از جمله ریز RNAهای دیگر درگیر در آپوپتوز می‌توان به miR-145 در سلول‌های سرطان پستان نوع MCF7 اشاره کرد که با هدف قرار دادن RTKN موجب تحریک آپوپتوز می‌شود (۸۰). miR-۱۴۳ نیز با هدف قرار دادن ERK5 موجب تحریک آپوپتوز می‌شود (۸۱). miR-24a نیز با مهار ترجمه عامل‌های پیش برنده آپوپتوز از جمله کاسپاز ۹ و APAFI موجب مهار آپوپتوز می‌شود (۸۲). در کارسینومای مجاری پانکراس، TP53INP توسط miR-155 تنظیم می‌گردد (۸۳). افزایش بیان miR-146a در سرطان‌های معده، پانکراس، تخمدان و پستان گزارش شده است (۸۴،۸۵).

نتیجه گیری

ریز RNAها با طول حدود ۲۱ تا ۲۳ نوکلئوتید به عنوان مولکول‌های تنظیمی در انواعی از فرایندهای سلولی نقش محوری دارند. ریز RNAها را بر اساس محل ژن به دو گروه بین‌ژنی و درون‌ژنی رده‌بندی می‌شوند. پردازش و تولید ریزRNAها نیز با مکانیسم خاصی در سلول انجام می‌پذیرد. هر روزه برهمکنش ریز RNAها با ژن‌های دیگر در حال شناسایی است. این مقاله مروری، با استفاده از ده‌ها منبع معتبر و جدید، نگاهی اجمالی به نقش ریز RNAها در ایجاد و یا مهار آپوپتوز کرده است. هنوز پرسش‌های بسیاری در مورد نقش ریز RNAهای شناخته شده تا به امروز و نیز ریز

www.SID.ir

Archive of SID

RNAهای دیگری که هنوز نقش آنها در مسیر آپوپتوز شناخته نشده است، باقی است. با توجه به اهمیت آپوپتوز، شناسایی ریز RNAهای درگیر در این مسیر نمای کامل‌تری آشکار می‌شود. بررسی کارکردهای ریز RNAها در مسیرهای گوناگون سلولی بسیار گسترده می‌باشد. این مولکول‌های کوچک احتمالا می‌توانند از طریق دخالت در متیلاسیون/ دمتیلاسیون DNA و فعال کردن عامل‌های جا به جا شونده (Transposable elements) در بر هم زدن تمامیت و پایداری ژنومی نقش داشته باشند (۸۶). ریزRNAها، هم در سلول‌های طبیعی و هم در سلول‌های غیرطبیعی مانند سرطان، موثر هستند. در موجودات یا سلول‌های طبیعی، مسؤول تکامل اندام‌ها و مرگ برنامه‌ریزی شده، سلول‌های با عمر کوتاه هستند. افزایش یا کاهش هر یک از این ریزRNAها مسبب غیرطبیعی شدن سلول‌ها می شود. امروزه در مبحث راهبردی سرطان، ریز RNAهای گوناگونی با مراحل متفاوت و پیچیده تومورزایی، متاستاز و رگزایی نقش دارند. با عنایت به مراتب بالا، ریز RNAها به عنوان نشانگرهای مناسب زیستی در پیشگیری، تشخیص و پیش‌آگهی سرطان می‌توانند کاربرد قابل توجهی داشته باشند و با دانش به دست آمده از ریز RNAها، روش‌های درمانی جدیدی نیز ابداع شود. اخیرا درمان سلول‌های سرطانی با وارد کردن ریز RNAهایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند، در سطح پژوهشی مطرح می‌باشد. با وجود همه این پژوهش‌ها، هنوز پرسش‌های بسیاری در این باره وجود دارد که پاسخ آن را باید در پژوهش‌های آینده خواند.

REFERENCES

1. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26: 239-57.
2. Noori-Daloii MR, Jalilian N. Applications of comparative genomic hybridization in cancer and genetic disorders: a review. Tehran Univesity Medical Journal 2010; 68: 1-11. [In Persian]
3. Noori-Daloii MR, Yaghoobi MM. Apoptosis and its relation to cancer, Part I. Journal of Razi 2000; 1: 7-27. [In Persian]
4. Noori-Daloii MR, Yaghoobi MM. Apoptosis and its relation to cancer, Part II. Journal of Razi 2000; 2: 18-36. [In Persian]
5. Reed JC. Apoptosis-based therapies. Nat Rev Drug Discov 2002; 1: 111-21.
6. Leist M, Jaattela M. Four deaths and a funeral: from caspases to alternative mechanisms. Nature Rev 2001; 2: 1-10.
7. Offen D, Elkon H, Melamed E. Apoptosis as a general cell death pathway in neurodegenerative diseases. J NeuralTransm Suppl 2000; 21: 153-166.
8. Mahmood Z, Shukla Y. Death receptors: targets for cancer therapy. Exp Cell Res 2010; 316: 887-99.
9. Noori-Daloii MR. Molecular medical genetics in 3rd Millennium. Tehran: Samer and Nashre Akhar Publications; 2009. [In Publication]
10. Noori-Daloii MR, Translator. Turnperry P, Ellard S, editors. EMERY's elements of medical genetics. 5th edition. Tehran: Jamee Negar and Salemi Publication; 2008. [In Persian]
11. Noori-Daloii MR, Alvandi E. Micro RNA: small but full of mystery and use. Journal of Tehran University of Medical Science 2006; 64: 5-18. [In Persian]
12. Yu Z, Baserga R, Chen L, Wang C, Michael P, Lisanti & Rechard G.Pestell. MicroRNA, cell cycle and human breast cancer. Am J Pathol 2010: 176; 3.
13. Wang Z, Luo X, Lu Y, Yang B. miRNAs at the heart of the matter. J Mol Med 2008; 86: 771-83.
14. Wang Z. MicroRNA interference technologies. New York: Springer-Verlag; 2009.
15. Jun Lu,Gad Jetz, Eric A. Miska, Ezequiel Alvarev-Saavedra, Justin lamb.David Peck, et al jmicroRNA expression profiles classify human cancers. Nature 2005; 435: 834-38.
16. Noori-Daloii MR, Nikpour B. Gene therapy in cancer and its development. Journal of Razi 1999; 10: 9-28. [In Persian]
17. Noori-Daloii MR. Medical genetics in 3rd Millennium. Babol, Iran: First National Conference Advances in Molecular and Celullar of Non-communicable, Babol University of Medical Science; 2008. p.18-32.
18. Wang Z. MicroRNA: a matter of life or death. World J Biol Chem 2010; 1: 41-54.
19. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116: 281-97.

www.SID.ir

Archive of SID

20. Calin GA, Sevignani C, Dumitra CD, Hyslop T, Noch E, Yendamuri S, et al. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2999-3004.

21. Ying SY, Lin SL. Intronic microRNAs. Biochem Biophys Res Commun 2005; 326: 515-20.

22. Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing. Nat Rev Mol Cell Biol 2005; 6: 376-85.

23. Okamura K, Hagen JW, Duan H, Tyler DM, Lai EC. The mirtron pathway generates microRNA-class regulatory RNAs in Drosophila. Cell 2007; 130: 89-100.

24. Miranda KC, Huynh T, Tay Y, Ang YS, Tam WL, Thomson AM, et al. A pattern-based method for the identification of MicroRNA binding sites and their corresponding heteroduplexes. Cell 2006; 126: 1203-17.

25. Lewis BP, Burge CB, Bartel DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. Cell 2005; 120: 15-20.

26. Luo X, Lin H, Pan Z, Xiao J, Zhang Y, Lu Y, et al. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to reexpression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart. J Biol Chem 2008; 283: 20045-52.

27. Tay Y, Zhang J, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. Nature 2008; 455: 1124-28.

28. Yekta S, Shih IH, Bartel DP. MicroRNA-directed cleavage of HOXB8 mRNA. Science 2004; 304: 594-96.

29. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature 2005; 433: 769-73.

30. Jackson RJ, Standart N. How do microRNAs regulate gene expression? Sci STKE 2007; 2007: 1: 1-13

31. Nilsen TW. Mechanisms of microRNA-mediated gene regulation in animal cells. Trends Genet 2007; 23: 243-49.

32. Krek A, Grun D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, et al. Combinatorial microRNA target predictions. Nat Genet 2005; 37: 495-500.

33. Brennecke J, Hipfner DR, Stark A, Russell RB, Cohen SM. bantam encodes a developmentally regulated microRNA that controls cell proliferation and regulates the proapoptotic gene hid in Drosophila. Cell 2003; 113:25–36.

34. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6: 259–69.

35. Kumar MS, Lu J, Mercer KL, Golub TR, Jacks T. Impaired microRNA processing enhances cellular transformation and tumorigenesis. Nat Genet 2007; 39: 673–77.

36. Ghodgaonkar MM, Shah RG, Kandan-Kulangara F, Affar EB, Qi HH, Wiemer E, et al. Abrogation of DNA vector-based RNAi during apoptosis in mammalian cell due to caspase-mediated cleavage and inactivation of Dicer-1. Cell Death Differ 2009; 16: 858–68.

37. Subramanian S, Sterr CJ. MicroRNAs as Gatedkeepers of apoptosis. Cell Phisiol 2010; 31: 289-98.

38. He L, He X, Lim LP, de Stanchina E, Xuan Z, Liang Y, et al. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. Nature 2007; 447: 1130–34.

39. Georges SA, Biery MC, Kim SY, Schelter JM, Guo J, Chang AN, et al. Coordinated regulation of cell cycle transcripts by p53-Inducible microRNAs, miR-192 and miR-215. Cancer Res 2008; 68: 10105–12.

40. Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. Mol Cell 2007; 26: 745–52.

41. Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, Spector Y, Rosenfeld N, Moskovits N, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. Mol Cell 2007; 26: 731–43.

42. Lodygin D, Tarasov V, Epanchintsev A, Berking C, Knyazeva T, KornerH, et al. Inactivation of miR-34a by aberrant CpG methylation in multiple types of cancer. Cell Cycle 2008; 7: 2591–600.

43. Subramanian S, Thayanithy V, West RB, Lee CH, Beck AH, Zhu S, et al. Genome-wide transcriptome analyses reveal p53 inactivation mediated loss of miR-34a expression in malignant peripheral nerve sheath tumours. J Pathol 2010; 220: 58–70.

44. Wei JS, Song YK, Durinck S, Chen QR, Cheuk AT, Tsang P, et al. The MYCN oncogene is a direct target of miR-34a. Oncogene 2008; 27: 5204–13.

45. Welch C, Chen Y, Stallings RL. MicroRNA-34a functions as a potential tumor suppressor by inducing apoptosis in neuroblastoma cells. Oncogene 2007; 26: 5017–22.

www.SID.ir

Archive of SID

46. Yamakuchi M, Ferlito M, Lowenstein CJ. miR-34a repression of SIRT1 regulates apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105: 13421–26.

47. Chang TC, Wentzel EA, Kent OA, Ramachandran K, Mullendore M, Lee KH, et al. Transactivation of miR-34a by p53 broadly influences gene expression and promotes apoptosis. Mol Cell 2007; 26: 745-52.

48. Rokhlin OW, Scheinker VS, Taghiyev AF, Bumcrot D, Glover RA, Cohen MB. MicroRNA-34 mediates AR-dependent p53-induced apoptosis in prostate cancer. Cancer Biol Ther 2008; 7: 1288–96.

49. Tarasov V, Jung P, Verdoodt B, Lodygin D, Epanchintsev A, Menssen A, et al. Differential regulation of microRNAs by p53 revealed by massively parallel sequencing: miR-34a is a p53 target that induces apoptosis and G1-arrest. Cell Cycle 2007; 6: 1586-93.

50. Tazawa H, Tsuchiya N, Izumiya M, Nakagama H. Tumorsuppressive miR-34a induces senescence-like growth arrest through modulation of the E2F pathway in human colon cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 15472-77.

51. Takamizawa J, Konishi H, Yanagisawa K, Tomida S, Osada H, Endoh H, et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival. Cancer Res 2004; 64: 3753–56.

52. Johnson SM, Grosshans H, Shingara J, Byrom M, Jarvis R, Cheng A, et al. RAS is regulated by the let-7 microRNA family. Cell 2005; 120: 635–47.

53. Lee YS, Dutta A. The tumor suppressor microRNA let-7 represses the HMGA2 oncogene. Genes Dev 2007; 21: 1025–30.

54. Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, et al.. Frequent deletions and down-regulation of microRNA genes miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. Pro Natl Acad Sci USA 2002; 99: 15524-29.

55. Johnson CD, Esquel-kerscher A, Stefani G, Byrom M, Kelnar K, Ovcharenko D, et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells. Cancer Res 2007; 67: 7713–22.

56. Krajewski S, Krajeska M, Turner BC, Pratt C, Howard B, Zapata JM, et al. Prognostic significance of apoptosis regulators in breast cancer. Endocr Relat Cancer 1999; 6: 29–40.

57. Sanchez-beato M, Sanchez-aguilera A, Piris MA. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood 2003; 101: 1220–35.

58. Tsang WP, Kwok TT. Let-7a microRNA suppresses therapeutics-induced cancer cell death by targeting caspase-3. Apoptosis 2008; 13: 1215–22.

59. Jovanovic M, Hengartner MO. miRNA and apoptosis: RNAs to die for. Oncogene 2006; 25: 6176-87.

60. Cimmino A, Calin GA, Fabbri M, Iorio MV, Ferracin M, Shimizu M, et al. miR-15 and miR-16 induce apoptosis by targeting BCL2. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 13944–49.

61. Calin GA, Ferracin M, Cimmino A, Di Leva G, Shimizu M, Wojcik SE, et al. AmicroRNA signature associated with prognosis and progression in chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 353: 1793–801.

62. Ota A, Tagawa H, Karnan S, Tsuzuki S, Karpas A, Kira S, et al. Identification and characterization of a novel gene, C13orf25, as a target for 13q31-q32 amplification in malignant lymphoma. Cancer Res 2004; 64: 3087-95.

63. He L, Thomas JM, Hemann MT, Hernando-Monge E, Mu D, Goodson S, et al. A miroRNA polycistron as a potential human oncogene. Nature 2005; 435: 828-33.

64. Matsubara H, Takeuchi T, Nishikawa E, Yanagisawa K, Hayashita Y, Ebi H, et al. Apoptosis induction by antisense oligonucleotides against miR-17-5p and miR-20a in lung cancers overexpressing miR-17-92. Oncogene 2007; 26: 6099–105.

65. Nagel S, Venturini L, Przybylski GK, Grabarczyk P, Schmidt CA, Meyer C, et al. Activation of miR-17-92 by NK-like homeodomain proteins suppresses apoptosis via reduction of E2F1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia. Leuk Lymphoma 2009; 50: 101–108.

66. Inomata M, Tagawa H, Guo YM, Kameoka Y, TakahashiN, Sawada K. MicroRNA-17-92 down-regulates expression of distinct targets in different B-cell lymphoma subtypes. Blood 2009; 113: 396–402.

67. Petrocca F, Visone R, Onelli MR, Shah MH, Nicoloso MS, de Martino I, et al. E2F1-regulated microRNAs impair TGFb-dependent cell-cycle arrest and apoptosis in gastric cancer. Cancer Cell 2008; 13: 272–86.

68. le Sage C, Nagel R, Egan DA, SchrierM,Mesman E, Mangiola A, Anile C, et al. Regulation of the p27(Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation. EMBO J 2007; 26: 3699–708.

www.SID.ir

Archive of SID

69. Fornari F, Gramantieri L, Ferracin M, Veronese A, Sabbioni S, Calin GA, et al. MiR-221 controls CDKN1C/p57 and CDKN1B/p27 expression in human hepatocellular carcinoma. Oncogene 2008; 27: 5651–61.

70. Gramantieri L, Fornari F, Ferracin M, Veronese A, Sabbioni S, Calin GA, et al. MicroRNA-221 targets Bmf in hepatocellular carcinoma and correlates with tumor multifocality. Clin Cancer Res 2009; 15: 5073–81.

71. Felli N, Fontana L, Pelosi E, Botta R, BonciD, Facchiano F, et al. MicroRNAs 221 and 222 inhibit normal erythropoiesis and erythroleukemic cell growth via kit receptor down-modulation. Proc Natl Acad Sci USA 2005; 102: 18081–86.

72. Zhao JJ, Lin J, Yang H, Kong W, He L, Ma X, et al. MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer. J Biol Chem 2008; 283: 31079–86.

73. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res 2005; 65: 6029-33.

74. 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: 3998–4008.

75. 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: 647–58.

76. Park JK, Lee EJ, Esau C, Schmittgen TD. Antisense inhibition of microRNA-21 or -221 arrests cell cycle, induces apoptosis, and sensitizes the effects of gemcitabine in pancreatic adenocarcinoma. Pancreas 2009; 38:e190–99.

77. Zhu S, Si ML, Wu H, Mo YY. MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1). J Biol Chem 2007; 282: 14328-36.

78. Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of humanmiRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. Nucleic Acids Res 2005; 33: 1290–97.

79. OvcharenkoD, Kelnar K, Johnson C, Leng N, Brown D. Genome-scale microRNA and small interfering RNA screens identify small RNA modulators of TRAIL-induced apoptosis pathway. Cancer Res 2007; 67: 10782–88.

80. Wang S, Bian C, Yang Z, Bo Y, Li J, Zeng L, et al. miR-145 inhibits breast cancer cell growth through RTKN. Int J Oncol 2009; l34: 1461–66.

81. Esau C, Kang X, Peralta E, Hanson E, Marcusson EG, Ravichandran LV, et al. MicroRNA-143 regulates adipocyte differentiation. J Biol Chem 2004; 279: 52361–65.

82. Walker JC, Harland RM. MicroRNA-24a is required to repress apoptosis in the developing neural retina. Genes Dev 2009; 23: 1046–51.

83. Gironella M, Seux M, XieM J, Cano C, Tomasini R, Gommeaux J, et al. Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 16170–75.

84. Hurst DR, Edmonds MD, Scott GK, Benz CC, Vaidya KS, Welch DR. Breast cancer metastasis suppressor 1 up-regulatesmiR-146, which suppresses breast cancermetastasis. Cancer Res 2009; 69: 1279–83.

85. Shen J, Ambrosone CB, DiCioccio RA, Odunsi K, Lele SB, Zhao H. A functional polymorphism in the miR-146a gene and age of familial breast/ovarian cancer diagnosis. Carcinogenesis 2008; 29: 1963–66.

86. Shalgi R, Pilpel Y, Oren M. Repression of transposable-elements a microRNA anti-cancer defense mechanism? Trends Genet 2010; 26; 245-59.

www.SID.ir