

نقش ریز آر ان ای (MicroRNAs) در تنظیم ترجمه و سرطان

ریز آر ان ای (MicroRNAs) ها به طور فراگیری بیان شده و بیشتر کارکرد ها و وظایف بیولوژیک را تنظیم می کنند. آن ها با تنظیم برنامه های ترجمه ای و رونویسی عمل می کنند و فرایند های پاتولوژیکی و نیز فیزیولوژیکی نظیر توسعه، تمایز سلولی، تکثیر، اپوپتوزیس و رشد تومور را هماهنگ می کنند. MicroRNAs به عنوان مولکول های راهنمای کوچک در خاموش سازی RNA عمل کرده و به طور منفی بیان ژن های مختلف را هم در سطح MicroRNAs و هم در سطح پروتئین، با تخریب MicroRNAs هدف و با خاموش سازی ترجمه تنظیم می کند. یکی از پیشرفت های اخیر در این رشته، درک نقش آن ها در آنکوژنز می باشد. تعداد ژن های MicroRNAs در حال افزایش می باشد و تغییر در سطح MicroRNAs در شروع، پیشرفت و تشکیل متاستاز تومور های مختلف نقش دارد. برخی از تومور ها، امضای مجزای MicroRNAs را نشان می دهند که آن ها را از بافت های نرمال و سایر انواع سرطان ها متمایز می کنند. شواهد بیوشیمیایی و ژنتیکی موید نقش MicroRNAs در توسعه تومور می باشد. اگرچه بیان غیر نرمال MicroRNAs در سلول های سرطانی یک پدیده شناخته شده است، عامل این اختلال مشخص نیست. ما در این جا در مورد بیوژنز MicroRNAs با تاکید بر مکانیسم های تنظیم سنتز پروتئین بحث می کنیم. به علاوه، ما در مورد نقش آن ها در سرطان بحث کرده و پتانسیل آن ها را در تبدیل شدن به اهداف درمانی بررسی می کنیم.

کلمات کلیدی: MicroRNAs، ترجمه، سرطان، Oncomir، بازدارنده تومور

مقدمه

پیشرفت های اخیر در تحلیل ترانسکریپتوم و فناوری های مولد و پرتون نشان دهنده پیچیدگی بالای دنیای RNA است. شناخته شده ترین مناطق RNA، ژن های کد کننده پروتئین، MicroRNAs، می باشند که 1.5 درصد ژنوم انسان را شامل می شوند. اهمیت MicroRNAs کد کننده کاملا شناخته شده است زیرا به مدت سالیان مختلف پایه و اساس زیست شناسی تجربی بوده است و به تشخیص سیستمی ژن های کد کننده در گونه های مختلف انجامیده است. در عین حال رتروترانسپوزون ها، عناصر ژنتیکی به تنظیم بیان ژن کمک می کنند.

چون RNA به عنوان مسئله اصلی تنظیم ژنتیکی محسوب می شود، ایده حاوی اطلاعات اساسی به کلاس های جدیدی از RNA توسعه داده شده است. اخیراً، بخش کد کننده غیر پروتئینی توجه زیادی را به دلیل نقش غیر منتظره خود در تنظیم رشد و بیماری کسب کرده است. امروزهف بیشتر دانشمندان بر این باور هستند که رونویسی ژنوم انسان بسیار وسیع است و این مسئله موجب افزایش سوالاتی در خصوص کارکرد RNA ها می شود.

کشف RNA های غیر کد کننده موجب تغییر شیوه نگرش ما به ژنوم انسان شده و جهان علم را قادر به شناسایی انواع متفاوتی از ncrNAS در سلول های انسانی کرده است. اگرچه یک رمز مشخصی از کلاس های ncrNAS وجود ندارد، آنها بر طبق طول نوکلئوتید شان در سه گروه اصلی طبقه بندی می شوند: ncrNAS های کوتاه، ncrNAS های با اندازه متوسط و ncrNAS های با طول بلند. در میان ncrNAS های کوتاه، می توان بین microRNAs و RNAs (piRNAs) انتخاب کرد و به ترتیب دارای 19 تا 25 جفت باز و 26-31 جفت باز است. miRNAs در تنظیم بیان زن در سطح پایداری و ترجمه نقش دارد، در حالی که piRNAs در متیلاسیون DNA و مهار ترانسپوزون نقش دارد. RNA های هسته ای کوچک، بخشی از RNA های با اندازه متوسط بوده و به عنوان راهنمایی برای اصلاحات Rrna عمل می کند. lncRNAs در چندین فرایند پاتولوژیکی و بیولوژیکی نظیر نقش پذیری ژنومی، تنظیم تلومر، غیر فعال سازی کروموزوم ایکس، رشد، چند توانی سلول های بنیادی، تنظیم ایمنی، پیشرفت سرطان و پتانسیل متاستاز ایفا می کنند. به طور ویژه، یک زیرمجموعه ای از ncrNAS، T-UCR، میکرو RNA ها را هدف یابی می کنند. ارتباط بین این microRNAs و lncRNAs مانع از تجزیه رونویسی می شود. لازم به ذکر است که تعریف ncrNAS بستگی به ابزار های بیوانفورماتیک دارد که در آینده ای نزدیک به چالش کشیده می شود. به طور ویژه، قالب های باز خواندن کوتاه تر از 100 نوکلوتید و یا فاقد توالی ATG قوی برای شروع ترجمه، به صورت غیر کد کننده در نظر گرفته می شود. از حیث ظهور مکان های شروع ترجمه جایگزین، می توان کشف کرد که حداقل برخی از ncrNAS ها برای پپتید های کوچک کد کننده هستند.

اهمیت ترانسکریپتوم غیر کد کننده در درک بیماری های انسانی با تعداد زیادی از ncrNAS ها که به طور ناهنجار در سرطان، بیماری قلبی و عصبی یا اختلالات ایمنی بیان می شوند برجسته تر می شود. در این رابطه،

RNAs های کوچک توجه بسیاری از محققان را جذب کرده است. از این روی ما بر microRNAs و نقش آن ها در تنظیم ترجمه و سرطان تاکید می کنیم. در نهایت ما به بررسی بیان microRNAs در سرطان و پتانسیل آن ها در تولید دارو های جدید می پردازیم.

MicroRNAs: کشف و بیوژنز

تاریخچه ای کوتاه

MicroRNAs ها RNA های تک رشته ای و غیر کد کننده با 19 تا 25 نوکلوتید طول می باشند که هم در جانوران و هم در گیاهان یافت شده و در عین حال در تنظیم رونویسی نقش دارند. دو دهه پیش، وجود microRNAs مبهم بود و جامعه علمی بر ژن های کد کننده پروتین تاکید داشتند.

با این حال در 1993، به مدت هفت سال پس از کشف lin-4 RNA، ژنومیک این نوع RNA تنظیم کننده ساده تر شده است به طوری که هیچ شاهدهی برای RNA های شبه lin-4 فراتر از نماتد ها وجود نداشته و علائم RNA های غیر کد کننده مشابه درون نماتد ها وجود نداشته است. این مورد همگی منجر به کشف LET7 شده است که یک ژن دیگر در مسیر هتروکرونیک الگانس بوده و دومین RNA تنظیم کننده 22 نوکلوتیدی را کد گذاری کرده است. let 7 RNA موجب افزایش انتقال و کذار از مرحله اواخر لاروی به سلول های بالغ همانند LIN-4 می شود. به علاوه، همولوگ های ژن Let7 در انسان و ژنوم مگس، و let 7 RNA در انسان، مگس سرکه شناسایی شده است (راسکالینی و همکاران 2000). جهش در این ژن با بر هم زدن نظم در مراحل رشد و نمو، موجب عدم تغییر سلول های جنینی از اولین مرحله لاروی L1 به مراحل بعدی می شود. محققان بر این باورند که از ژن Lin-4 پروتینی سنتز نمی شود و به جای آن دو نوع RNA کوچک ساخته می شود: یک RNA کوتاه 22 نوکلوتیدی Lin-4-s و RNA دیگری که طول بیشتری در حدود 60 نوکلوتید دارد. مطالعات بعدی توسط وایتمن نشان داده است که ژن Lin-4 تنظیم کننده منفی ژن Lin-14 می باشد. ژن اخیر پروتینی با عمر کوتاه تولید می کند و در نمو جنین کرم نقش دارد. نکته جالب، تلاقی زمانی کارکرد تنظیمی و غیر مداوم Lin-4 RNA و با بیان پروتین LIN-14 می باشد. در واقع با حضور RNA Lin-4، میزان پروتین LIN-14 تا بیست برابر کاهش می یابد. تحقیقات امبروس و راکون نشان داده است که در بخش 3' UTR، در m-RNA ژن Lin-4، قسمت های مختلفی وجود دارند که از نظر توالی مکمل توالی Lin-4 RNA می باشند. هم چنین ادامه تحقیقات

نشان داد که اتصال بین این دو مولکول RNA، دلیل اصلی اثر منفی RNA Lin-4 و Lin-14 m-RNA است. به علاوه اتصال ذکر شده تنها موجب کاهش میزان پروتئین LIN-14 می شود و بر مقدار Lin-14 mRNA هیچ تاثیری ندارد. به مدت هفت سال، از 1993 تا 2000، Lin-4 تنها مولکول RNA شناخته شده ای بود که با اتصال به مولکول RNA دیگر، بیان پروتئین آن را مهار می کرد. ولی در 2003، پژوهش رینهارت و همکاران منجر به کشف RNA جدید موسوم به LET-7 در نماتود الگانس شد که نقش مشابه با LIN-4 داشت.

بیوژنز و عملکرد miRNA

بیوژنز miRNA در دو مرحله اصلی در هسته و سیتوپلاسم به وقوع می پیوندد. ژن های miRNA توسط RNA پلیمرز 2 رونویسی شده و از طریق مسیر بیوژنز غیر متعارف پردازش می شود. در طی بیوژنز کانونی miRNA های اصلی به هسته با RNase III پردازش شده و تولید miRNA 70 پیش ساز می کنند. در مسیر غیر متعارف، pre-miRNAs با دستگاه برش miRNA تولید شده و از هضم دروشا جلوگیری می کند. مراحل بعدی در هر دو مسیر مشابه است. pre-miRNAs با انتقال دهنده وابسته به Ran-GTP شناسایی شده و موجب تسهیل انتقال به سیتوپلاسم می شود. خاموشی دروشا منجر به کاهش تولید miRNA می شود که نقش مهمی در مجموعه دروشا با اتصال به دروشا ایفا می کند. DGCR8 قادر به تثبیت کمپلکس دروشا با اتصال به خود دروشا است و بیان DGCR8 را کاهش می دهد. نشان داده شده است که سطوح بالای DGCR8 موجب به خطر افتادن فعالیت دروشا می شود. از این روی، شبکه های پیچیده به تنظیم فعالیت کمپلکس دروشا کمک می کنند. سلول های حذف شده دیسر miRNA های قابل تشخیص را نشان میدهند. به علاوه دیسر با بیان پایین TRBP تعیین می شود. این داده ها نشان دهنده سهم دیسر در مسیر بیوژنز miRNA می باشند.

بیوژنز miRNA با تفکیک فیزیکی بین دروشا و دیسر همراه است. با این وجود، چندین miRNA بالغ در هسته همانند miR-29 و یا در میتوکندری نظیر miR-1 و miR-181 و یا در وزیکول های کوچک واقع شده است و نقش های غیر متعارف برای miRNA را نشان می دهند. به این ترتیب آن ها می توانند به ncrNAS های بلند متصل شده بیان و بلوغ خود را تنظیم می کنند. در نتیجه کشف نقش های بالقوه در کارکرد های غیر متعارف برای شناسایی میکرو RNA امری طبیعی است.

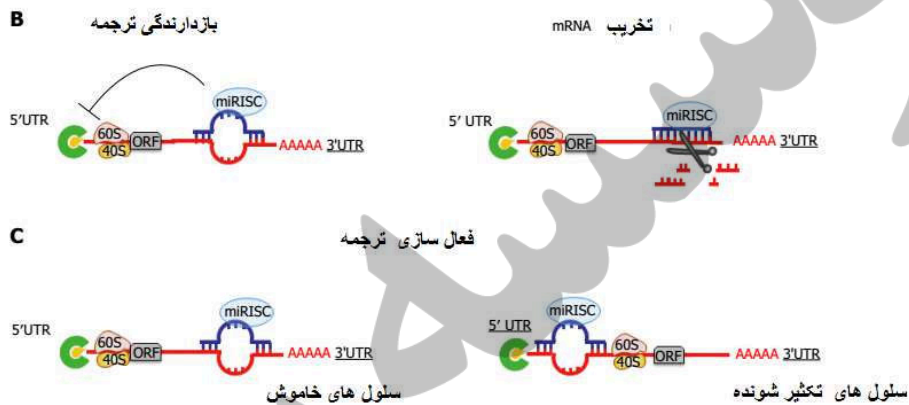
حدود 20 سال پیش وظایف میکرو RNA تعریف شد. یک miRNA بالغ بارگذاری شده در RISC، قادر به اتصال و تنظیم بیان miRNA هدف از طریق جفت باز می باشد. به طور ویژه، miRNA به 3'UTR از طریق توالی 2 تا 8 نوکلوتیدی در انتهای 5 متصل می شوند که موسوم به منطقه بذر است (شکل 1 الف). تکامل جزئی یا کامل بین miRNA و Mrna هدف منجر به مهار ترجمه یا تخریب MRNA می شود. به دلیل جفت باز کوتاه بین یک miRNA و 3' UTR در MRNA هدف، تعامل به صورت پویا است: یک miRNA قادر به اتصال به صد ها miRNA هدف می باشد. چون بیان و عملکرد miRNA ها بافت ویژه یا گونه ویژه است، هم مکانی miRNA با MRNA هدف برای کارکرد آن لازم است. به علاوه miRNA های بافت ویژه در هر دو مناطق بین ژنی و درون ژنی یافت می شوند. از این روی برای miRNA های بین ژنی، بیان وابسته به رونویسی ژن های میزبان بوده و قادر به تاثیر گذاری بر عملکرد miRNA می باشد.

به طور خلاصه یا انتخاب اهداف به شکل وابسته به دوز، miRNA قادر به کنترل تعادل فرایند های سلولی خاص می باشد. گزارشات اخیر نشان داده است که علاوه بر پیوند و اتصال miRNA به 3' UTR، آن ها قادر به اتصال به منطقه 5' UTR و ORF می باشند. مکان های واقع در مناطق کد کننده و در 5' UTR، قدرت کم تری از 3' UTR دارند و تعیین کننده فعالیت ترجمه ای هستند. با این حال این مدل ها پذیرفته شده نیستند زیرا ریبوزوم هایی که قادر به اسکن 5' UTR و ORF هستند، موجب حذف MIRNA ها می شود.

امروزه چشم انداز miRNA پیچیده تر شده است زیرا تعداد ژن های miRNA به طور روز افزونی در حال افزایش است و به این ترتیب تعریف کارکرد آن ها سخت است. ژن های miRNA به گروه های مختلف نظیر خانواده های miRNA بر اساس توالی miRNA های بالغ و یا بر روی ساختار های پیش miRNA خوشه بندی شده است. به علاوه افزایش تعداد miRNA های جدید نشان می دهد که برخی از آن ها به طور تکاملی حفاظت شده اند، در حالی که سایرین بافت یا گونه ویژه هستند. سطوح بیان هر دو miRNA های جدید و قدیم متفاوت از بافت به بافت می باشد.

miRNA و تنظیم ترجمه

ترجمه miRNA یک فرایند سلولی است که در طی رشد و نمو تنظیم می شود و کنترل آن برای حفظ فرایند های فیزیولوژیک در سلول ضروری است. کنترل ترجمه ای نقش مهمی در تنظیم بیان ژن ایفا می کند و miRNA ها در تنظیم ترجمه miRNA نقش ایفا می کند.



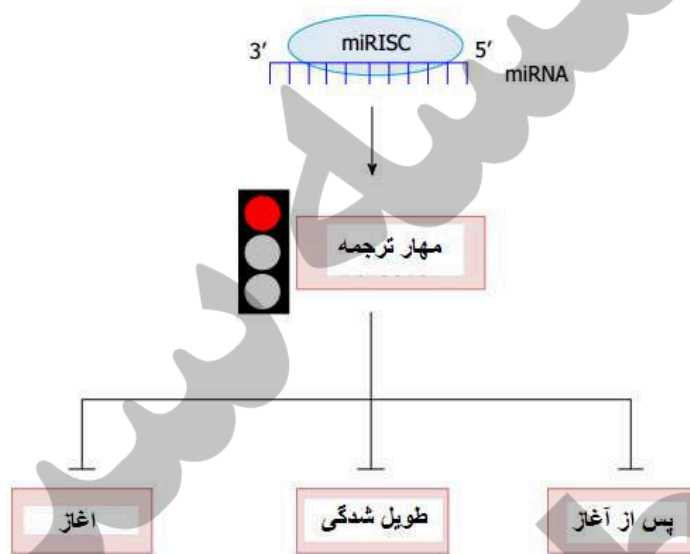
شکل 1: مکانیسم های عمل میکرو RNA

چون miRNA به 3UTR در MRNA هدف متصل می شود، چگونه می توان ترجمه آن را مهار کرد. بدیهی است که miRNA به تنظیم سنتز پروتئین به دو شیوه کمک می کند: تثبیت زدایی MRNA و مهار ترجمه ای. متأسفانه، تا کنون یک مکانیسم کلی برای بازدارندگی ترجمه توسط miRNA پذیرفته نشده است و ما به مدل های مختلف وابسته هستیم. ترجمه M-RNA به چهار مرحله تقسیم می شود که شروع، تولید شدگی، پایان و بازیافت.

آغاز ترجمه

آغاز یک مرحله محدود کننده سرعت در MRNA بوده و منجر به تشکیل کمپلکس ریبوزوم-TRNA-MRNA می شود. روش طلایی برای تحلیل مرحله ای که در آن ترجمه MRNA مسدود می شود، اندازه گیری موقعیت M-RNA در گرادیان پلیبوزوم ساکاروز است. فرض کلی این است که یک miRNA ترجمه شده به ریبوزوم های مختلف متصل است. مطالعات برون تنی نشان داده است که miRNA های سرکوب شده به منطقه با گرادیان رسوب کم تر مهاجرت می کنند و این نشان دهنده کاهش بار ریبوزوم miRNA های مهار شده است. اثر مکانیستی miRNA در آغاز توسط مطالعات اگو تایید شده است. به طور خلاصه Ago2 قادر به اتصال به

mRNA به طور مستقیم می باشد و این نشان می دهد که Ago2 با ساختار پوشش رقابت می کند. مطالعات درون تنی سایر مکانیسم های سرکوب miRNA را در مرحله آغاز پیشنهاد می کند. برای برخی مطالعات، حضور $m^7G\text{-cap}$ برای بازدارندگی ترجمه ای لازم است. سایر مطالعات نشان داده اند که مهار miRNA منجر به اختلال در ترجمه IRES شده و تشخیص $eIF4E\text{-cap}$ را به صورت یک هدف برای عملکرد miRNA نادیده می گیرد.



شکل 2: نمایش شماتیک نقش microRNAs در ترجمه

مطالعات انجام شده بر روی *D. Melanogaster* و سلول های موش نشان می دهد که microRNAs موجب اختلال در ارتباط mRNA با 40S یا 80S شده و کمپلکس mRNA-40S را مختل می کند. در این مطالعه، مزاد $eIF4F$ منجر به اصلاح بازدارندگی به واسطه میکرو RNA می شود. سایر مطالعات برون تنی نشان داده است که بازدارندگی ترجمه ای تنها در حضور هر دو m^7G و $poly-A$ انجام می شود. چندین فرضیه پیشنهاد شده است: 1- کمپلکس دی اندیلاسیون CCR4-NOT برای تسهیل خاموش سازی و بازدارندگی ترجمه mRNA مستقل از فعالیت دی اندیلاسیون کافی است 2- miRISC قادر به بازدارندگی 43S با بازدارندگی کارکرد $eIF4F$ می باشد 3- بر عکس فرضیه 2، مطالعه اخیر نشان می دهد که فعالیت $eIF4A$ و اسکن ریبوزومی 43S برای خاموش سازی miRNA لازم نیست. در این زمینه، کمپلکس

AGOs, GW182, CCR4-NOT و DDX6 قادر به تجزیه mRNAs در حالت مستقل از 43S است. بدیهی است که گزارشات متناقض ناشی از سختی در تحلیل بازدارندگی ترجمه سریع با miRNAs است. به علاوه، در سناریوی بازدارندگی ترجمه ای mRNAs و تجزیه mRNAs ناشی از microRNAs، یک سوال این است که کدام یک از مراحل نسبت به یک دیگر در اولویت هستند. مطالعات اخیر انجام شده بر روی گور خر ماهی نشان می دهد که microRNAs موجب کاهش ترجمه قبل از دی ادنیلاسیون MRNA و تجزیه آن می شود. پایش تحلیل سینتیک همراه با سطوح MRNA و نیز پروتین ها و Poly-A، با داده های پروفیل بندی ریبوزوم نشان داده است که سطوح پروتین قبل از پایداری microRNAs تحت تاثیر قرار می گیرد.

جدول 1: فهرست oncomiRs و microRNAs بازدارنده تومور

OncomiRs
[108] miR17-92 [108] لنفوم سلول B، سرطان سلول کوچک سلولی، سرطان کولون، سرطان معده
[107] miR-21 [107] سرطان پستان، روده بزرگ و ریه، گلیوبلاستوما
[133] miR-106 [133] سرطان معده، سرطان کولورکتال
[113] miR-10b [113] سرطان پستان
[134] miR-191 [135]، [134] سرطان کولورکتال و پستان انسان
miRNAs سرکوب کننده تومور
اجازه دهید 7 [105.106] سرطان ریه، لنفوم Burkitt
[103] miR-15a، [104] CLL، [104] سرطان پروستات، مزوتلیوما
[136] miR-29 [136] سرطان ریه، سرطان پستان
[116] miR-34a [116] سرطان پروستات، مزوتلیوما، HCC
[114] miR-126 [114] سرطان ریه و پستان
هم O و TS
[137] miR-24 [138]، [137] سرطان پستان، گلیوما (O)
کارسینوم حنجره (TS)
[122] miR-125 [123]، [122] سرطان پانکراس و پروستات (O)
ملانوما، استئوسارکوم، تخمدان
سرطان (TS)

120 [miR-155، 121] لنفوم، سرطان پستان (O)

ملانوما، سرطان تخمدان و معده (TS)

139 [miR-221/222] گلیوبلاستوما، HCC، سرطان پستان (O)

کارسینوم سلول سنگفرشی زبان (TS)

نقش شگفت‌انگیز miRNA: فعال‌سازی ترجمه وابسته به miRNA

اثرات متقابل و فعل و انفعالات پویای بین miRNAs و mRNAs مرزهای جدیدی را در عرصه مطالعات miRNome باز کرده است. بیشتر miRNAs ها به طور منفی بیان‌زن را تنظیم می‌کنند و موجب می‌شوند تا دانشمندان قادر به مطالعه مکانیسم پیوند توالی miRNAs به mRNAs باشند. بدیهی است که miRNAs به 3' UTR متصل شده و ترجمه m-RNA های هدف را سرکوب می‌کنند. وقتی که سلول‌ها در شرایط عامل رشد طبیعی رشد می‌کنند، m-RNA های هدف به طور ترجمه‌ای مهار می‌شود. در عوض، در نبود فاکتورهای رشد، یعنی، شرایط سرور، miRNAs های مشابه قادر به فعال‌سازی ترجمه و افزایش سطح پروتئین miRNAs های هدف می‌شود.

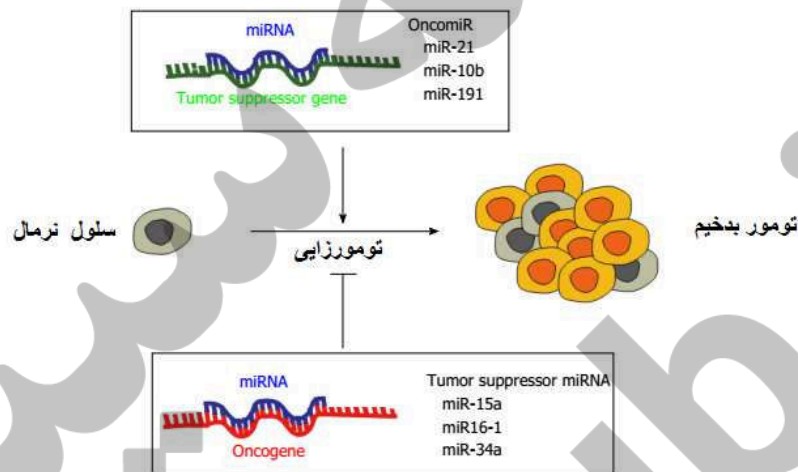
پارادایم‌های جدید کشف شده موجب شده‌اند تا مکانیسم‌های تنظیم miRNAs روز به روز پیچیده‌تر شوند. در سال‌های اخیر، مکان‌های غیر متعارف اتصال گزارش شده‌اند. این مکان‌ها بر روی 5' UTR و مناطق کدکننده m-RNA نگاشته می‌شوند. چندین مطالعه گزارش کرده‌اند که miR-122 و miR-103a-3p دارای مکان‌های هدف در 5' UTR می‌باشند. به علاوه، تحت MIR-10A ف ترجمه با اتصال به 5' UTR MRNA کدکننده پروتئین ریپوزومی فعال‌سازی می‌شود. مطالعه عمل هر miRNAs در زمینه‌های مختلف برای درک کارکرد دقیق آن مطلوب است.

MiRNAs و سرطان

سرطان، یک وضعیت پاتولوژیک است که در آن بیان‌زن به طور چشم‌گیری تنظیم‌زدایی می‌شود. miRNAs بر همه مراحل پیشرفت تومور از جمله رشد تومور، مهاجم، قابلیت متاستاز و انژیوژنز تاثیر دارد. اهمیت miRNAs در سرطان با تغییرات در بیان آن‌ها تشدید شده است. اولین شواهد مربوط به مشارکت miRNAs در سرطان بر گرفته از مطالعات بر روی لوسمی لنفوتیک مزمن می‌باشد. به علاوه آن‌ها نشان داده‌اند که درصد

بالایی از ژن های miRNAs در مکان های شکننده قرار دارند. این یافته ها نشان می دهند که miRNAs دسته جدیدی از ژن های مهم در تنظیم پاتوژنز سرطان و نمو می باشند. این مشاهدات مقدماتی بر لزوم تحقیق با فناوری های پیشرفته تاکید دارند. همه miRNAs های شناخته شده امروزه نگاشته شده و توسعه پلتفرم های جدید به مطالعه miRNome در هر دو بافت های نرمال و پاتولوژیک و تثبیت طبقه بندی تومور، تشخیص با پروفیل miRNAs کمک می کنند.

همانند زن های کد کننده پروتئین کلاسیک نظیر miRNAs ژن ها با متیلاسیون پروموتور، تکثیر کروموزوم، حذف و فعال سازی رونویسی تغییر می کنند.



شکل 3: نقش میکروRNA در سرطان.

تغییرات ژنتیکی شامل تغییرات در دستگاه miRNA و یا تغییر در مکان پیوندی هدف، پردازش miRNA و ویرایش پسا رونویسی می باشد. در سرطان، miRNA به عنوان miRNA انکوژنی و یا miRNA های بازدارنده تومور بر اساس قابلیت مهار بیان ژن های بازدارنده تومور عمل می کند. بازدارندگی یا تحریک oncomiRs یا miRNA مهار کننده تومور، تکثیر سلول سرطان، رشد تومور، تشکیل متاستاز و و بقای سلول را تنظیم می کند. به طور کلی oncomiRs که قادر به تنظیم پروتئین های بازدارنده تومور است، در سرطان بیش از حد بیان می شود، در حالی که oncomiRs بازدارنده تومور که انکوپروتئین ها را هدف یابی می کند، تنظیم کاهشی می شود. بازدارنده های تومور miR-15a و miR-16-1 که هدف ان ها bcl-2 است، در سرطان های مختلف تنظیم کاهشی می شود. اثبات شده است که خاموشی oncomiRs های تنظیم افزایشی شده موجب کاهش تکثیر

سلولی و رشد تومور در هر دو سیستم تومور درون و برون تنی می شود. علاوه بر کارکرد های انکوژنیک و بازدارنده تومور، miRNA ها در مهاجرت سلولی و تشکیل متاستاز نقش دارند. سایر مثال ها شامل miR-335 و miR-126 بوده و به صورت تنظیم کننده های منفی متاستاز و تهاجم تومور در سرطان کبد و سینه عمل می کنند.

چندین miRNA را نمی توان به صورت مهار کننده تومور و یا oncomiRs طبقه بندی کرد با توجه به این که داده های ما کاملا پیچیده هستند با توجه به این که miRNA قادر به تنظیم ده تا صد ها زن در مسیر های مختلف است این امر جای تعجب ندارد در صورتی که ما MIR-RNA را در نظر بگیریم، به عنوان oncomiRs در تومور های بدخیم نظیر سرطان سینه عمل می کند. miRNA در عین حال نقش مهمی از حیث تشخیص و پیش بینی پاسخ درمانی دارند. در این رابطه بیان miRNA را می توان به عنوان ابزاری برای پیش بینی تومور زایی و بقای کل استفاده کرد و در عین حال برای طبقه بندی بافت های خوش خیم و بدخیم استفاده می شوند. تا کنون، اهمیت بالینی miRNA برای سرطان های مختلف به اثبات رسیده است. برای اجتناب از تهاجمی بودن فنون جراحی، مطالعات مختلف به تحلیل سطوح بیان miRNA در میاعات بدن نظیر پلاسما، خون، ادرار پرداخته اند. برای تایید این ایده، تا کنون تنظیم زدایی miRNA در خون بیماران سرطانی برای انواع تومور ها نظیر سرطان روده، پروستات، پانکراس و تخمدان صورت گرفته است. بیشتر miRNA در خارج از سلول در سیالات بدن به صورت پایدار قرار دارند زیرا بیش تر مولکول های RNA در محیط رون سلولی در معرض ریبونوکلاز قرار می گیرند.

در میان وزیکول های برون سلولیف اگزوزوم ها شناخته شده ترین وزیکول های متصل به غشا می باشند که از سلول به فضای برون سلولی آزاد می شوند. اگزوزوم ها نقش مهمی در تبادل اطلاعات بین سلول های سرطانی ایفا کرده و ارتباط سلول به سلول برای بقای تومور و پیشرفت و متاستاز مهم است. چندین مطالعه اگزوزوم ها را به صورت اجزای کلیدی این فرایند شناسایی کرده اند و این ایده که miRNA برون سلولی از عوامل واسطه می اشند موجب جذاب تر شدن این مدل شده است. اخیرا یکی از وظایف جدید MIR-21 اگزوزوم و MIR-29A اثبات شده است. آن ها قادر به فعال سازی سلول های ایمنی به عنوان لیگاند های گیرنده می باشند.

این مشاهدات و پیشرفت های آینده در تحقیقات miRNA به توسعه راهبرد های درمانی جدید برای سرطان کمک می کند. در واقع، وقتی که سرطان miRNA خاص را بیان بالا می کند، استفاده از ضد MIR ها به عنوان دارو به احیای شرایط غیر پاتولوژیک کمک می کند. برعکس همین نتایج را می توان با استفاده از miRNA در سرطان ها بدست آورد. احیای miR-26a در کارسینومای هیپاتوسلولی قادر به کاهش تکثیر سلول های سرطانی با اپوپتوزیس می باشد. این داده ها نشان می دهد که miRNA پنانسیل کارکرد به صورت اهداف درمانی را دارد.

نتیجه گیری

دنیای miRNA جذاب و رمز الود است. تعداد ژن های miRNA در حال افزایش است و مکانیسم های جدید عمل می تواند راهبرد های درمانی جدیدی را آشکار کند. حقیقت این است که miRNA از مکان های هدف برای انجام کار های خود استفاده کرده و سناریو هایی را در اختیار می گذارند که به محققان امکان کشف وظایف جدید miRNA را می دهد. اگرچه پیشرفت های زیادی در سال های اخیر وجود داشته است، درک miRNome و تثبیت راهبرد های درمانی در تحقیقات سرطانی miRNA هنوز کامل نشده است. کشف و توسعه بازدارنده های miRNA یا شبیه ساز های miRNA به عنوان دارو های جدید، به ایجاد دارو هایی برای مبارزه با سرطان کمک می کند.