Pathogenic and Therapeutic Role of MicroRNAs in Glioblastoma Multiforme

Seyedeh Maliheh Babazadeh[1], Mohammad Reza Zolfaghary[1*], Sadegh Shirian[2], Amir Ghaemi[3*]

[1]Department of Microbiology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran
[2]Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran
[3]Department of Influenza and other Respiratory Viruses, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **12 Dec 2019** ***Revised:*** **28 Dec 2020** ***Accepted*****: 25 Jan 2020**

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma multiforme (GBM) is a severe type of brain tumors with very poor prognosis and a median survival time of about 15 months. To identify new biomarkers and therapeutic approaches, novel methods are crucial to treat GBM, based on the biological and molecular nature of these tumors. Recently, microRNAs (miRNAs) have been extensively used with the aim of developing accurate molecular therapies, due to their emerging role in the regulation of cancer-related genes. miRNAs, a class of small non-coding RNA species, have vital roles across various biological processes, which may serve as diagnostic and prognostic tools in GBM. ***Conclusion:*** This review indicated that miRNAs signatures could be used for developing new molecular therapies to enhance the survival of GBM patients. On the other hand, miRNAs regulate a wide range of cellular functions, allowing them to modulate many pathways critical to GBM progression, including proliferation, cell death, metastasis, angiogenesis, and drug resistance.

Key words:

1. Glioblastoma
2. MicroRNAs
3. Cell Death

***Corresponding Authors:** Mohammad Reza Zolfaghary, Amir Ghaemi

E-mail: *ammhsardar@gmail.com, ghaem_amir@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

نقش پاتوژنیک و درمانی ریز RNA ها در گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

سیده ملیحه بابازاده[۱]، محمدرضا ذوالفقاری[۱*]، صادق شیریان[۲]، امیر قائمی[۳*]

[۱]گروه میکروب شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

[۲]گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

[۳]گروه آنفلوانزا و ویروس‌های تنفسی شایع، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

دریافت: ۲۱ آذر ۱۳۹۸ **اصلاحیه:** ۷ دی ۱۳۹۸ **پذیرش:** ۵ بهمن ۱۳۹۸

چـــــکیده

مقدمه: گلیوبلاستوما مولتی‌فرم یک نوع شدیدی از تومور مغزی با پیش‌آگهی بسیار ضعیف و مدت زمان بقاء حدود ۱۵ ماه می‌باشد. به‌منظور شناسایی نشانگرهای زیستی جدید و راهکارهای درمانی، روش‌های جدید برای درمان گلیوبلاستوما بر اساس ماهیت بیولوژیک و مولکولی این تومورها بسیار مهم می‌باشد. اخیراً ریز RNA ها به طور گسترده با هدف توسعهٔ درمان مولکولی دقیق بخاطر نقش آن‌ها در تنظیم ژن‌های وابسته به سرطان مورد استفاده قرار گرفته اند. ریز RNA ها یک دسته از RNA های غیر کدکنندهٔ کوچک، در فرایندهای گوناگون بیولوژیکی نقش‌های حیاتی دارند که ممکن است به‌عنوان ابزارهای تشخیصی و پیش‌آگهی در گلیوبلاستوما بکار گرفته شوند. ***نتیجه‌گیری:*** این مطالعهٔ مروری نشان داد که شاخص‌های ریز RNA ها، می‌توانند برای توسعهٔ روش‌های درمانی مولکولی جدید برای تقویت بقای بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما مولتی‌فرم مورد استفاده قرار گیرند. از طرف دیگر ریز RNA ها طیف گسترده‌ای از عملکردهای سلولی، به آن‌ها اجازه می‌دهد بسیاری از مسیرهای ضروری برای پیشرفت سرطان از جمله تکثیر، مرگ سلولی، متاستاز، آنژیوژنز و مقاومت دارویی را تنظیم کنند.

کلید واژه‌ها:

۱. گلیوبلاستوما
۲. ریز RNA ها
۳. مرگ سلولی

* **نویسندگان مسئول:** محمدرضا ذوالفقاری، امیر قائمی

آدرس الکترونیکی: *ammhsardar@gmail.com, ghaem_amir@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

مقدمه

گلیوبلاستوما

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم[1] شایع‌ترین نوع تومور بدخیم اولیهٔ مغزی در بزرگسالان است. منشأ تومور از سلول‌های آستروسیت است. در طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی آستروسیتوما به چهار گروه طبقه‌بندی می‌شود که آستروسیتومای با درجهٔ چهار گلیوبلاستوما مولتی‌فرم است. علی‌رغم دستاوردهای اخیر در زمینهٔ آسیب‌شناسی گلیوبلاستوما و انجام روش‌های درمانی شامل جراحی همراه با رادیوتراپی، شیمی‌درمانی و روش‌های زیست‌درمانی میزان بقاء افراد مبتلا پس از تشخیص بیماری بسیار پایین و حدود ۱۵ ماه است و کمتر از ۳ تا ۵ درصد بیماران عمری بیشتر از ۵ سال دارند (۱). تشخیص ضعیف بیماری، رشد تهاجمی، هتروژنیسیتهٔ تومور، مقاومت دارویی و موانع عرضهٔ دارو همانند سد خونی مغزی[2] از چالش‌های درمانی بیماری محسوب می‌شود. بنابراین تلاش برای یافتن رویکردهای جدید به‌منظور درمان گلیوبلاستوما بر روی فنوتیپ مولکولی با هدف شناسایی نشانگرهای زیستی و قابلیت درمانی آن‌ها متمرکز شده است.

میکرو ریبونوکلئیک اسیدها

کلیات ساختاری و نقش زیستی

ریز RNA ها[3] ریبونوکلئیک اسیدهای غیر کدکننده‌ای هستند که از نظر تکاملی محافظت شده هستند و دارای طولی برابر ۲۲-۱۸ نوکلئوتید می‌باشند. ریز RNA ها بیان ژن‌ها را پس از رونویسی از طریق تجزیهٔ ریبونوکلئیک اسید پیام‌رسان[4] یا مهار ترجمهٔ آن‌ها، کنترل می‌کنند. ریز RNA ها انواع فرایندهای سلولی همانند تکثیر سلولی، تمایز سلولی، خون‌سازی[5]، ترشح انسولین و آپوپتوزیس سلولی را تنظیم می‌کنند. امروزه از بررسی بیان ریز RNA ها برای شناسایی نقش مؤثرشان در بیان ژن‌های سرطانی به طور گسترده‌ای استفاده می‌شود و در مطالعات بسیاری به بررسی آن‌ها در انواع مختلف سرطان شامل سرطان ریه، کلون، لوکمیا و گلیوبلاستوما پرداخته‌اند (۲). ریز RNA ها به وسیلهٔ DNA هستهٔ یوکاریوتی کد می‌شوند و از طریق بازهای خود به توالی مکمل‌شان به مولکول‌های پیام‌رسان ژن هدف خود اتصال یافته و به این ترتیب عملکرد خود را از طریق تخریب پیام‌رسان و یا جلوگیری از فرایند ترجمه به انجام می‌رسانند که در نهایت منجر به خاموشی بیان ژن هدف می‌گردد (۳، ۴).

زیست‌زایی ریز RNA ها

ریز RNA ها در چندین مرحله ساخته می‌شوند که در تصویر ۱ نشان داده شده است. نخست ژن‌های مربوطه توسط آنزیم RNA پلیمراز II رونویسی می‌شود یک رونوشت اولیه به نام ریز RNA اولیه[6] که به شکل ساقه -حلقه دیده می‌شود. سپس توسط یک آنزیم ریبونوکلئاز III به نام دروشا[7] به همراه پروتئین‌های متصل‌شونده[8] شکسته شده و یک رونوشت ۱۲۰-۶۰ نوکلئوتیدی به نام پیش‌ساز ریز RNA[9] ایجاد می‌شود که توسط اگزوپورتین ۵ از طریق منافذ هسته‌ای از هسته خارج و وارد سیتوپلاسم می‌شود. سپس توسط ریبونوکلئاز III دیگری به نام دایسر به همراه یک پروتئین متصل‌شونده ریز RNA اولیه برش داده شده و در نهایت ریز RNA بالغ ساخته شده با طول حدود ۲۲ نوکلئوتید در سیتوپلاسم وارد مجموعهٔ خاموش‌کننده[10] که شامل چندین پروتئین است می‌شود و سپس اتصال مجموعهٔ خاموش‌کننده به ناحیهٔ 3 '-UTR مولکول پیام‌رسان هدف باعث تخریب و تجزیهٔ آن و مهار ترجمه می‌شود (۵، ۶). تقریباً در همهٔ تومورها الگوی بیان ریز RNA ها تغییر می‌کند که این تغییر در میزان بیان آن‌ها طی مکانیسم‌های مختلفی شامل تنظیم در سطح رونویسی، پردازش غیرمعمول ریز RNA، نقص در جایابی ریز RNA، موتاسیون ژنی، تغییرات کروموزومی و ناهنجاری اپی‌ژنتیکی شکل می‌گیرد (۵).

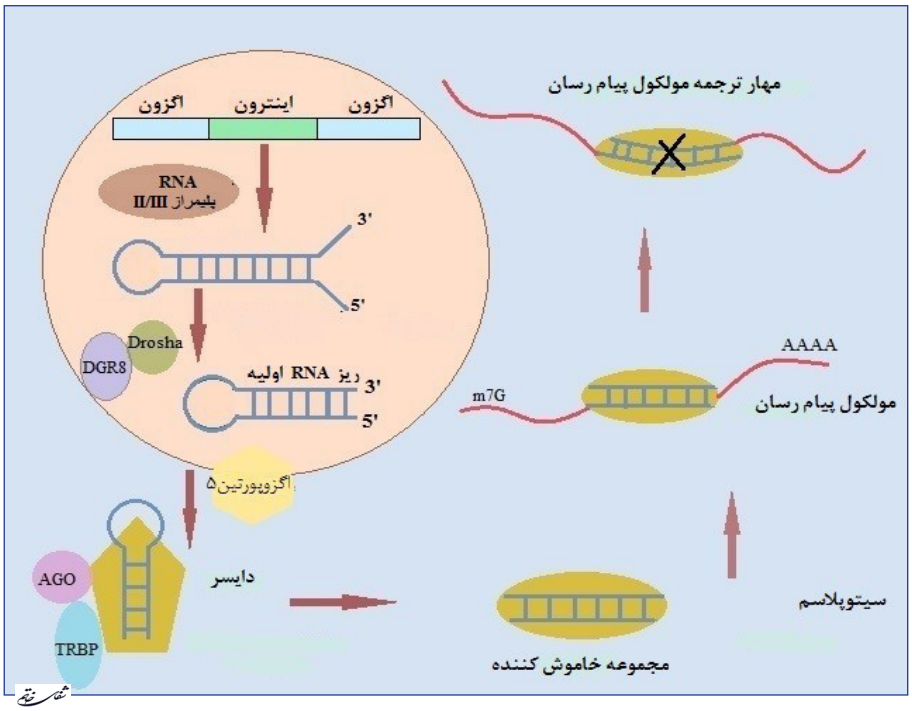
این ساختارهای مولکولی در کنترل فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی شرکت نموده، لذا بروز موتاسیون در این قالب‌های روخوانی می‌تواند منجر به سرطان شود. بسیاری از آن‌ها در سرطان‌ها می‌توانند به‌عنوان ایجادکنندهٔ تومور و یا مهارکنندهٔ تومور[11] عمل نمایند. بیان تومورزاها در سرطان افزایش می‌یابد و باعث مهار ژن مهارکنندهٔ تومور می‌گردد در حالی که بیان مهارکننده‌های تومور در بدخیمی‌ها کاهش می‌یابد (۶).

ریز RNA ها در سرطان

تکثیر مداوم یک مشخصهٔ اساسی در همهٔ سرطان‌ها است که از طریق تغییرات در مسیرهای پیام‌رسانی سلولی امکان‌پذیر است، ریز RNA ها می‌توانند بر روی انتقال سیگنال پایدار برای تکثیر، توانایی فرار از مهارکننده‌های رشد و افزایش ظرفیت گسترش تومورسلولی تأثیر بگذارند. اختلال در میزان ریز RNA ها در سرطان‌ها موجب تقسیم‌بندی آن‌ها به دو دستهٔ سرطان‌زا[12] و مهارکنندهٔ تومور تقسیم می‌شود. بیان

[1] Glioblastoma multiforme
[2] Blood brain barrier
[3] MicroRNAs
[4] Messenger RNA
[5] Hematopoiesis
[6] Primary miRNA
[7] Drosha
[8] DGR8
[9] Precursor miRNA
[10] RNA induced silencing complex
[11] Tumor suppressor
[12] Oncogene

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]



تصویر ۱- زیست‌زایی ریز RNA در هسته انجام می‌شود. ابتدا ژن‌های ریز RNA توسط RNA پلیمراز II و یا در موارد کمی RNA پلیمراز III رونویسی می‌شود. فراوردهٔ حاصل یک پیش‌ساز ریز RNA می‌باشد. سپس آنزیم ریبونوکلئاز نوع III همراه با پروتئین متصل‌شوندهٔ DGR8 منجر به ایجاد ساختار ریز RNA اولیه می‌شود. سپس از هسته به سیتوپلاسم در نهایت ریز RNA بالغ ایجاد می‌شود و با ورود کمپلکس خاموش‌کننده و از طریق اتصال به ناحیهٔ UTR-'3 مولکول‌های پیام‌رسان باعث تخریب و تجزیهٔ آن می‌شود.

انکوژن‌ها در سرطان افزایش می‌یابد، در مقابل بیان مهارکننده‌های تومور در بدخیمی‌ها کاهش می‌یابد. نکتهٔ قابل توجه اینکه بسیاری از ریز RNA های ویژه برای مثال miR-7 و miR-125 نقش دوگانه در سرطان‌زایی دارند، بدین صورت که می‌تواند گاهی نقش انکوژن و گاهی نقش مهارکنندهٔ تومور را داشته باشند (۷).

miR-155 به‌عنوان یک ژن تومورزا در بسیاری از سرطان‌های مهاجم و مقاوم به درمان اثر تنظیمی افزایشی دارد. مطالعات کشت سلولی در مورد این ریز RNA نشان داده است که آن‌ها باعث افزایش بیان فاکتور رشد[13] در سرطان‌های گوارشی و در نهایت موجب افزایش تکثیر و تهاجم در روند تومورزایی می‌شوند (۸). خانوادهٔ miR (17-92) به‌عنوان گروهی از انکومیرها در سرطان‌های مختلف اثر تنظیمی افزایشی در روند سرطانی شدن دارند (۹). همچنین miR-34 به‌عنوان تنظیم‌کنندهٔ اصلی مهارکنندهٔ تومور اثر تنظیمی منفی در سلول‌های لوکمیای میلوئید[14] دارند. اثر تنظیمی منفی این ریز RNA در سلول‌های مذکور به طور برجسته آپوپتوزیس را افزایش داده و مانع اتوفاژی می‌گردد (۱۰).

ریز RNA دیگری به نام miR-374 که به‌عنوان مهارکنندهٔ تومور در بافت سرطان سرویکس اثر تنظیمی کاهشی یا منفی دارند، به میزان چشمگیری روند تکثیر، تهاجم و مهاجرت سلولی را طی مسیر P38/ERK مهار می‌کند (۱۱).

ریز RNA ها در گلیوبلاستوما

در بررسی‌های مختلف نشان داده شده است که ریز RNA ها نقش حیاتی در شروع و پیشرفت سرطان دارند و برخی از آن‌ها می‌توانند به‌عنوان زیست نشانگرهای بالینی پیش‌آگهی در تشخیص تومور و پیش‌بینی پاسخ‌های درمانی در نظر گرفته شوند. در دسته‌بندی‌های صورت گرفته طی تنظیم در سطح پس از رونویسی ریز RNA ها در دو دستهٔ تومورزا و مهارکنندهٔ تومور قرار می‌گیرند. بیان برخی از ریز RNA ها افزایش و برخی کاهش قابل توجهی دارد. گاهی اوقات ریز RNA ها هدف دارویی می‌باشند، برای مثال خاموشی miR-21 منجر به افزایش فعالیت آپوپتوزی و حساسیت سلول‌ها به روش‌های درمان می‌شود (۱۲). مطالعات زیادی در مورد الگوی بیان و عملکرد ریز RNA ها در گلیوبلاستوما انجام شده است. در مطالعه‌ای سیستماتیک با مقایسهٔ بافت‌های سالم با بافت گلیومایی مشخص شد که حدود ۲۵۶ ریز RNA از جمله (miR-10b,miR-17-92cluster,miR-21, miR-93) در گلیوبلاستوما افزایش بیان داشتند و از طرفی ۹۵ ریز RNA از جمله (miR-7,miR-34a,miR-128,miR-137) به طور قابل توجهی کاهش بیان داشته‌اند. همچنین با توجه به اینکه بر اساس سازمان بهداشت جهانی، گلیوما چه گریدی دارد و در چه سطحی از پیشرفت تومور قرار دارد الگوی بیان ریز RNA ها متفاوت است، به‌عنوان مثال در

[13] Transforming growth factor beta receptor-2
[14] Myeloid leukemia cells

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

نمونهٔ بالینی سرطانی پیشرفته miR-182 افزایش بیان و miR-137 کاهش بیان را نشان دادند. در مطالعه‌ای دیگر ۱۲ ریز RNA شامل (miR-9, miR-15a,miR-16,miR-17,miR19a,miR-20a,miR-21,miR-25, miR-28, miR-130b,miR-140,miR-210) که افزایش بیان داشتند و دو ریز RNA دیگر (miR-184 و miR-328) کاهش بیان را در طی روند پیشرفت تومور نشان دادند (۱۳). مطالعات دیگر نیز بر همین تمایز در نوع و چگونگی میزان بیان با توجه به سطوح مختلف سرطان دلالت دارند که از آن جمله به miR-182 وmiR-137 می‌توان اشاره کرد (۱۵، ۱۴). مسالهٔ مهم این است که ریز RNA ها با هدف قرار دادن ژن‌های مختلف، تنظیماتی را در حوزهٔ تکثیر، تمایز و مرگ سلولی انجام می‌دهند، در واقع ریز RNA ها برای توزیع مناسب در جهت حفظ مسیرهای پیام‌رسانی تکثیر، فرار از مهارکننده‌های رشد، مقاومت به مرگ سلولی، قابلیت مرگ و میر، القاء آنژیوژنزیس، فعال کردن فرایند تهاجم و متاستازی نقش مؤثری دارند، بنابراین می‌توان ریز RNA ها را جزء مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های مقاومت دارویی طی درمان بیماری گلیوبلاستوما بشمار آورد (۵).

تنظیم‌کنندگی همراه با افزایش بیان ریز RNA ها در گلیوبلاستوما

بیشتر تغییرات در میزان ریز RNA ها به صورت افزایش بیان می‌باشد که به اختصار نمونه‌های شاخص ذکر شده است (جدول ۱). تعداد کمی از آن‌ها هم از لحاظ بیان و هم از نظر عملکردی شناسایی شده‌اند و ویژگی مابقی به طور کامل شناخته نشده است. بررسی ریز RNA ها نشان داد که افزایش بیان در انواع مختلف به طور جداگانه روی ژن‌های هدفشان با نقش و عملکرد متفاوت در سطوح مختلف همانند تکثیر، تهاجم، رشد، استرس و مرگ سلولی با مکانیسم‌های مختلف در سلول‌های گلیوما تأثیرگذار هستند. جدول ۱ در واقع با مطالعه بر روی حدود ۱۰۲ مقاله و بررسی مروری گردآوری شده است که با تمرکز به نقش‌های مزانشیمی ریز RNA های موجود در گلیوبلاستوما از نظر وضعیت تأثیرگذاری روی فرایندهای تهاجم و مهاجرت در بافت نویدبخش پتانسیل ویژهٔ درمانی آن‌ها می‌باشد که در ادامه به چند نمونه از ریز RNA های مؤثر در روند گلیوبلاستوما اشاره می‌گردد.

miR-10b

طی چندین مطالعهٔ صورت گرفته افزایش بیان miR-10b در گلیوبلاستوما تایید شد که در واقع ارتباط واضحی با درجهٔ تومور دارد (۲۳-۱۶). این افزایش بیان موجب تغییراتی در سطح گیرندهٔ یوروکینازی[15] و ژن هومولوگ Ras[16] می‌گردد که با بالا رفتن درجهٔ تومور میزان تهاجم را در سلول‌های گلیوما بالا می‌برد (۲۲). در مطالعه‌ای که صورت گرفت یک ژن تنظیم‌کنندهٔ منفی برای ژن‌های مذکور و البته یک هدف مستقیم برای بیان miR-10b به نام HOXD10 تایید شده است (۲۴، ۲۵).

مجموعهٔ miR 17~92

این دسته از ریز RNA ها شامل (miR17-3p, miR-17-5p miR-18a, miR-19a, miR-19b, miR-20a, miR-92a) می‌باشند که در نمونه‌ها و رده‌های سلولی گلیوبلاستوما افزایش بیان دارند و خواص تومورزایی گوناگون را با واسطهٔ قرار دادن ژن‌های ضد تکثیر مانند (TGFBRII, SMAD4, and CAMTA1) و تنظیم‌کننده‌های آنژیوژنزیس و ترمیم DNA را نشان می‌دهند. در بررسی‌های صورت گرفته نشان داده شده است که مهار این اعضاء قابلیت زیستی تومور را کاهش داده و قابلیت آپوپتوزیس را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد (۲۸-۲۶، ۱۹-۱۶، ۱۳).

miR-21

طی بررسی‌های صورت گرفته نشان داده شده است که این ریز RNA ها در گلیوبلاستوما افزایش بیان داشته و کاهش بیان miR-21 پتانسیل تومورزایی را در رده‌های سلولی گلیوبلاستوما کاهش می‌دهد که با مهار چندین فرایند سلولی که به‌منظور بدخیمی از اهمیت بالایی برخوردار است، عمل می‌کند (۳۰، ۲۹، ۲۸-۲۶، ۲۴-۲۰، ۱۶، ۱۳). تکثیر به طور قابل توجهی به وسیلهٔ توقف مهار miR-21 روی ژن‌های هدف (ANP32A ,SMARCA4 ,PTEN,SPR2,LRRF1P1) روند افزایشی نشان می‌دهد (۳۳-۳۱، ۲۹). این تغییر با کاهش در سطح پروتئین‌های ترکیبات کلیدی مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با تکثیر همانند NF-κB و Ras نیز همراه می‌شود (۳۲). مهار این ریز RNA همچنین از طریق هدف قرار دادن ژن‌های (HNRPK, TAp63, PDCD4) باعث افزایش سطح کاسپازها[17] و نیز افزایش آپوپتوزیس می‌شود (۳۶-۳۴). همچنین با کاهش سطح بیان RECK و TIMP3 بر روی بیان تأثیر داشته که به صورت نرمال سطح پروتئین‌های ماتریکس متالوپرتئین‌ها را ثابت نگه می‌دارند (۳۷، ۳۴). در مطالعات اخیر توانسته‌اند با استفاده از توالی مکمل miR-21 یا آنتی‌سنس آن حساسیت سلول‌های گلیوبلاستوما را نسبت به رادیوتراپی و شیمی‌درمانی بالا ببرند (۴۱-۳۸). عملکرد خاص miR-21 موجب شده است که از آن به‌عنوان یکی از اهداف درمانی در روش‌های درمان مولکولی استفاده شود.

miR-221/miR-222

[15] Urokinase receptor
[16] Ras is a family of related proteins
[17] Caspase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

جدول ۱- بیان ریز RNA های افزایشی.

ریز RNA	ژن هدف	نقش عملکردی وقتی که ↑: افزایش بیان دارند ↓: کاهش بیان دارند	منابع
Hsa-mir-9	CAMTA1	↓: تکثیر ↓ استحکام	(۱۷، ۲۷)
Hsa-mir-10	HOXD10	↑: تهاجم ↓ ↓: تهاجم	(۲۱-۲۵)
Hsa-mir-15	CCNE1	↑: تکثیر ↓ ↓: تکثیر	(۱۸، ۲۲، ۲۸، ۳۱، ۴۶)
Hsa-mir-17	POLD2, TGFβ-RIIb, CTGF, CAMTA1	↑: رگ‌زایی ↑ رشد ↓: بقای زیستی ↓ آپوپتوزیس ↑ تکثیر ↓	(۱۸، ۲۰-۲۵، ۴۶)
Hsa-mir-18	Smad4, CTGF	↑: رگ‌زایی ↑ رشد ↓: بقای زیستی ↓ آپوپتوزیس ↑ تکثیر ↓	(۲۴، ۲۵، ۴۶)
Hsa-mir-20	TGFβ-RIIb, CTGF	↑: رگ‌زایی ↑ رشد ↓: بقای زیستی ↓ تکثیر ↓	(۲۰-۲۲، ۲۴، ۴۶)
Hsa-mir-21	RECKd, TIMP3d, APAF1, ANP32Ad, SMARCA4, Caspases, PTEN, Cdc25A, HNRPK, TAp63, Spry2d, LRRFIP1, PDCD	↑: تهاجم ↑ ↓: تهاجم ↓ آپوپتوزیس ↑ بقای زیستی ↓ تکثیر ↓ اندازهٔ تومور در سطح آزمایشگاهی ↓ حساسیت شیمیایی ↑	(۱۸، ۲۰-۲۲، ۲۶-۳۱، ۴۶، ۴۷)
Hsa-mir-25	Mdm2, TSC1	↑: اندازهٔ تومور در سطح آزمایشگاهی ↓	(۱۸، ۲۰، ۲۱، ۲۷، ۲۸، ۴۶)
Hsa-mir-26	PTEN	↑: اندازهٔ تومور در سطح آزمایشگاهی ↑	(۲۸، ۳۳، ۴۶)
Hsa-mir-30	IκBαd	↑: تهاجم ↑ تکثیر ↑ رگ‌زایی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↑	(۴۶)
Hsa-mir-92	CTGF	↓: بقای زیستی ↓ تکثیر ↓	(۲۰، ۲۴، ۲۵، ۴۶)
Hsa-mir-93	Integrin-β8d	↑: تکثیر ↑ رگ‌زایی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↑	(۱۸، ۲۰، ۲۸)
Hsa-mir-125	Bmf	↑: رگ‌زایی ↑ آپوپتوزیس ↓ تکثیر ↑	(۴۶)
Hsa-mir-146	Notch1	↑: تکثیر ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ مهاجرت ↓	(۱۸، ۴۶)
Hsa-mir-155	-	↓: آپوپتوزیس ↑ بقای زیستی ↓ حساسیت شیمیایی ↑	(۱۸، ۲۰، ۲۲، ۳۲، ۴۶)
Hsa-mir-221	P27, Aktd, PUMA, P57, PTPμd	↑: تکثیر ↑ تهاجم ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↑ آپوپتوزیس ↓ مهاجرت ↑ ↓: تکثیر ↓ آپوپتوزیس سلولی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓	(۲۷، ۳۱، ۴۸، ۴۹)
Hsa-mir-222	Akt, PUMA, P57, PTPμd	↑: تکثیر ↑ تهاجم ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↑ آپوپتوزیس ↓ مهاجرت ↑ ↓: تکثیر ↓ آپوپتوزیس سلولی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓	(۲۲، ۲۹، ۴۴)
Hsa-mir-335	Daam1d	↑: تهاجم ↑ بقای زیستی ↑ ↓: آپوپتوزیس سلولی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ تهاجم ↓ تکثیر ↓	(۴۶، ۵۰)
Hsa-mir-381	LRRC4	↑: تکثیر ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↑ ↓: تکثیر ↓	(۵۱)

میزان این ریز RNA در گلیوبلاستوما افزایش یافته و در واقع با اهداف متفاوتی در روند سرطان‌زایی گلیوبلاستوما نقش دارد، با هدف قرار دادن حد واسط تنظیمی P53 طی آپوپتوزیس[18] (PUMA) می‌تواند مرگ سلولی را تنظیم کند، در شرایط نرمال، PUMA به Bcl-2 و Bcl-X متصل گردیده و آپوپتوزیس به‌سرعت انجام می‌گیرد، سپس بیان miR-221 و miR-222 موجب کاهش بیان PUMA و در نتیجه بقا سلول می‌شود. بنابراین جلوگیری از بیان ژن این ریز RNA ها می‌تواند باعث القاء مرگ سلولی و کاهش رشد سلول‌های توموری گردد (۴۲، ۴۳). miR-221 و miR-222 مهارکننده‌های رشد سلول CDK[19] (P27 ,P52) را هدف قرار می‌دهند و سپس به پروتئین‌های کنترل چرخهٔ سلولی متصل شده و ساز و کار ورود به فاز سنتز (S) آغاز می‌شود (۳۳). در مطالعه‌ای تیمار سلول‌های U251 با آنتی‌سنس miR-221/miR-222، باعث شد سیکل سلولی تحت تأثیر آن در فاز G_0 یا G_1 باقی بماند، با این وجود تیمار با توالی مکمل الیگونوکلئوتیدی برای ریز RNA های مذکور، اثر (TMZ)[20] که مادهٔ مورد استفاده در شیمی‌درمانی هست و همچنین اثر

[18] P53-upregulated modulator of apoptosis
[19] Cyclin-dependent kinase
[20] Temozolomide

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

رادیوتراپی را بالا می‌برد (۳۶).

miR-335

این ریز RNA بیان افزایشی خود را با هدف قرار دادن ژن DAAM1 و متعاقباً افزایش تکثیر و تهاجم در آستروسیتومای بدخیم اعمال می‌کند. بنابراین با خاموش کردن ژن مربوط به این ریز RNA این اثرات را می‌توان معکوس کرد (۴۵، ۴۴).

miR-381

این ریز RNA با افزایش بیان در سلول‌های گلیوبلاستوما در سطح تکثیر هم در کشت سلولی و هم در مدل زنوگرافت موشی با هدف قرار دادن توالی هدف خود که غنی از لوسین هستند موجب افزایش سطح فسفوریلاسیون در MEK , ERK , AKT[21] که اجزاء مسیر پیام‌رسانی میتوژنیک هستند، می‌گردد (۴۵).

تنظیم‌کنندگی همراه با کاهش بیان ریز RNA در گلیوبلاستوما

نتیجه‌گیری مهمی که در مقایسهٔ ریز RNA های موجود در بافت گلیوبلاستوما و بافت نرمال مغز می‌توان داشت این است که ریز RNA هایی که به طور پیوسته در گلیوبلاستوما کاهش بیان دارند توانایی ضد توموری دارند (جدول ۲). بنابراین بررسی این ریز RNA ها برای شناسایی اهداف درمانی سودمند است. در ادامه به طور خلاصه شرح داده می‌شود.

جدول ۲- تنظیم‌کنندگی همراه با کاهش بیان ریز RNA ها.

ریز RNA	هدف ژن	تنظیم‌کنندگی همراه با کاهش بیان ریز RNA ها	منابع
Hsa-mir-7	FAK, EGFR, IRS2	تهاجم ↓ بقای زیستی ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ تکثیر ↓ حساسیت به رادیوتراپی ↓	(۲۲، ۴۶، ۶۳، ۶۵، ۶۶)
Hsa-mir-29	PDPNd	تکثیر ↓ تهاجم ↓ آپوپتوزیس ↑	(۳۲، ۴۱، ۴۶)
Hsa-mir-32	Mdm2, TSC1	↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده	(۱۸، ۴۱)
Hsa-mir-34	SIRT1d, c-Met, Notch1/2, PDGFRAd, Msi1	تهاجم ↓ بقای زیستی ↓ آپوپتوزیس سلولی ↑ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ تکثیر ↓ تمایز ↑	(۵۹-۶۳)
Hsa-mir-100	ATM	حساسیت به رادیوتراپی ↓	(۶۷)
Hsa-mir-101b	EZH2 Msi1	رگ‌زایی ↓ مهاجرت ↓ بقای زیستی ↓ تکثیر ↓	(۶۳)
Hsa-mir-124	SNAI2d	تکثیر↓ مهاجرت↓ تهاجم ↓استحکام↓	۲۹، ۳۱، ۳۳، ۴۱، ۴۶، ۴۸) (۱۸، ۲۰،
Hsa-mir-125	-	تهاجم↓	(۴۱)
Hsa-mir-128	WEE1, p70S6K1, Msi1, E2F3a, Bmi-1, EGFRd, PDGFRAd	رگ‌زایی ↓ تکثیر ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓	۲۷، ۳۱، ۳۳، ۴۱، ۴۶، ۴۸) (۱۸، ۲۰، ۲۲،
Hsa-mir-135	STAT6, Smad5, BMPR2	مهار موارد: اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ آپوپتوزیس سلولی ↓	(۶۸)
Hsa-mir-137	CDK6, Msi1, Cox-2	تکثیر↓ مهاجرت↓ تهاجم ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓	۳۱، ۴۱، ۴۶، ۴۸، ۶۳، ۶۹) (۲۰، ۲۹،
Hsa-mir-138	Msi1	تکثیر↓	(۱۸، ۳۳، ۶۳، ۷۰)
Hsa-mir-146b-5p	EGFR	تکثیر↓ مهاجرت↓ تهاجم ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓	(۷۰)
Hsa-mir-149	RAP1B, Wnt-pathway	تکثیر↓ تهاجم ↓	(۲۲، ۳۳)
Hsa-mir-153	Bcl-2, Mcl-1, Irs-2	تکثیر↓ بقای زیستی ↓آپوپتوزیس سلولی ↑	(۲۰)
Hsa-mir-181a	Bcl-2	تکثیر ↓ تهاجم ↓ آپوپتوزیس ↑ حساسیت به رادیوتراپی ↑	(۲۷، ۳۳)
Hsa-mir-181d	Bcl-2, K-Rasd	تکثیر ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ آپوپتوزیس سلولی ↑	(۶۸)
Hsa-mir-184	Akt2d	تهاجم ↓ آپوپتوزیس ↑	(۲۱)
Hsa-mir-185	DNMT1	متیلاسیون DNA ↓	(۶۶)
Hsa-mir-218	IKK-βd	تهاجم ↓	(۱۸، ۲۹، ۴۶)
Hsa-mir-326bc	Notch-1/2, PKM2d	تکثیر↓ آپوپتوزیس ↑ تهاجم ↓ اندازهٔ تومور در بدن موجود زنده ↓ بقای زیستی ↓	(۶۷، ۷۱)
Hsa-mir-483-5pb	ERK1d	تکثیر↓	(۱۸)
Hsa-mir-491-5pb	MMP9d	تهاجم ↓	(۳۳)

[21] Extracellolar signal-regulated kinases

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

miR-7

اولین بار در سال ۲۰۰۸ ویژگی‌های کاربردی آن با هدف قرار گرفتن ژن EGFR[22] مشخص شد (۵۲). همچنین در بررسی دیگر توانستند با انتقال این ریز RNA فسفریلاسیون AKT را در چندین ردهٔ سلولی گلیوبلاستوما کاهش دهند (۵۳). همچنین ژن FAK[23] یک هدف مستقیم برای miR-7 محسوب می‌شود که بالا رفتن بیان این ریز RNA موجب کاهش میزان تهاجم و مهاجرت می‌گردد (۵۴).

miR-34

علاوه بر اینکه کاهش بیان این ریز RNA در گلیوبلاستوما مشخص شد از طرف دیگر با هدف قرار دادن مسیر پیام‌رسانی Notch و افزایش میزان آن توانستند تکثیر و تهاجم سلول‌های مذکور را در سطح آزمایشگاهی و در موجود زنده مهار کنند (۵۵). بررسی‌ها نشان دادند که افزایش بیان miR-34 موجب افزایش تمایز سلولی و آپوپتوزیس در سلول‌های بنیادی گلیوما می‌گردد (۵۶). نقش مهارکنندگی تومور از طریق فعال کردن آبشار پیام‌رسانی p53 از جملهٔ دیگر اثرات این ریز RNA می‌باشد و در نتیجه باعث بیان p53 با هدف قرار دادن ژن SIRT1 امکان‌پذیر است (۵۷). نتایج به دست آمده از مطالعات در رابطه با miR-34 موجب شده که هنوز به‌عنوان یکی از اهداف درمانی مورد توجه قرار گیرد (۵۸).

miR-128

در مطالعات متعددی مهار miR-128 را در رده‌ها و نمونه‌های گلیوبلاستوما گزارش کرده‌اند (۶۱-۵۹، ۴۸، ۳۰-۲۸، ۲۶، ۲۱، ۱۶). بنابراین این ریز RNA مستعد مهار رشد تومور البته با اهداف متنوع در مسیرهای مختلف می‌باشد که اولین هدف مشخص شده در سلول‌های بنیادی و رشد گلیوما (Bmi-1) بود (۶۱). علاوه بر اثرات ضد تکثیری، خاموش شدن فاکتور رونویسی E2F3a هم مورد تایید قرار گرفته است (۶۳، ۶۲). دو گیرنده و فاکتور رشد دیگر PDGFRA و EGFR که به طور خاص در گلیوبلاستوما افزایش بیان دارند به وسیلهٔ miR-128 مهار می‌شوند (۶۴). اهداف دیگری چون WEE1 و Msi1 که در روند تکثیر نقش داشته و p70S6K1 که در آنژیوژنزیس تأثیر دارد نیز نشان داده شده‌اند (۶۵). با توجه به این یافته‌ها می‌توان miR-128 را یک کاندید خوب جهت مهار رشد و تهاجم سلول‌های توموری در گلیوبلاستوما در نظر گرفت.

miR-137

در گزارشات متعدد به طور پیوسته نشان داده شده است که این ریز RNA کاهش بیان داشته که اغلب با دیگر ریز RNA ها مانند miR-124 همراه می‌شوند (۶۰، ۵۹، ۴۳، ۳۹، ۲۹-۲۷، ۲۳). مطالعات دیگری با توجه به تأثیر این ریز RNA در فرایند ضد تکثیر و ضد تهاجمی را از طریق افزایش بیان miR-137 با واسطهٔ CDK6 (۲۳) و Msi_1 (۶۰) و مهار Cox-2 که به‌عنوان آنزیمی که در روند تکثیر سلولی نقش دارد را نشان داده‌اند (۴۳).

نتیجه‌گیری

ریز RNA ها مولکول‌های کوچکی هستند که دامنهٔ وسیعی از اهداف و عملکرد در روند سرطان‌زایی دارند. با توجه به اینکه شناسایی ریز RNA ها از نظر شرایط بیماریزایی مانند ایجاد سرطان، به‌خصوص الگوی بیان ریز RNA ها به‌سرعت در حال پیشرفت است، این امر شناخت ما را در حوزهٔ بیماری گلیوبلاستوما بالا برده است. در مطالعهٔ حاضر با مروری بر مطالعات متعدد و بررسی ریز RNA های متنوع و الگوی بیان آن‌ها و تأثیر عملکردی هر یک از این مولکول‌ها نشان داده شده است. با توجه به اینکه با استفاده از ریز RNA ها اهداف درمانی جدید در بسیاری از بیماری‌ها و سرطان‌ها مشخص شده است و از طرفی در مورد گلیوبلاستوما با توجه به عدم تشخیص زود هنگام به طور معمول روند پیشروندهٔ سریع بیماری و نبودن فرصت درمان مؤثر، موجب عمر کوتاه در مبتلایان می‌گردد، لذا فراهم آوردن اطلاعات در مورد تعیین نوع و میزان ریز RNA موجود در بافت و سرم بتواند یک ابزار استاندارد برای پیش‌آگهی و تشخیص گلیوبلاستوما محسوب شود و امید است که با اهداف درمانی بر پایهٔ ریز RNA در مراحل اولیهٔ بیماری گام مؤثری برای درمان گلیوبلاستوما برداشت.

[22] Epidermal growth factor receptor
[23] Focal adhesion kinase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]
[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

منابع

1. Ahir BK, Ozer H, Engelhard HH, Lakka SS. MicroRNAs in glioblastoma pathogenesis and therapy: A comprehensive review. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 120: 22-33.

2. Sathipati SY, Huang H-L, Ho S-Y. Estimating survival time of patients with glioblastoma multiforme and characterization of the identified microRNA signatures. BMC Genomics. 2016; 17(13): 1022. doi: 10.1186/s12864-016-3321-y.

3. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2009; 136(2): 215-33.

4. Kusenda B, Mraz M, Mayer J, Pospisilova S. MicroRNA biogenesis, functionality and cancer relevance. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2006; 150(2): 205-15.

5. Shea A, Harish V, Afzal Z, Chijioke J, Kedir H, Dusmatova S, et al. MicroRNAs in glioblastoma multiforme pathogenesis and therapeutics. Cancer Med. 2016; 5(8): 1917-46.

6. Henriksen M, Johnsen KB, Andersen HH, Pilgaard L, Duroux M. MicroRNA expression signatures determine prognosis and survival in glioblastoma multiforme-a systematic overview. Mol Neurobiol. 2014; 50(3): 896-913.

7. Svoronos AA, Engelman DM, Slack FJ. OncomiR or tumor suppressor? The duplicity of microRNAs in cancer. Cancer Res. 2016; 76(13): 3666-70.

8. Qu Y, Zhang H, Sun W, Han Y, Li S, Qu Y, et al. Micro RNA-155 promotes gastric cancer growth and invasion by negatively regulating transforming growth factor-β receptor 2. Cancer Sci. 2018; 109(3): 618-28.

9. Zhu Y, Gu J, Li Y, Peng C, Shi M, Wang X, et al. MiR-17-5p enhances pancreatic cancer proliferation by altering cell cycle profiles via disruption of RBL2/E2F4-repressing complexes. Cancer Lett. 2018; 412: 59-68.

10. Liu L, Ren W, Chen K. MiR-34a promotes apoptosis and inhibits autophagy by targeting HMGB1 in acute myeloid leukemia cells. Cell Physiol Biochem. 2017; 41(5): 1981-92.

11. Li GC, Cao XY, Li YN, Qiu YY, Li YN, Liu XJ, et al. MicroRNA-374b inhibits cervical cancer cell proliferation and induces apoptosis through the p38/ERK signaling pathway by binding to JAM-2. J Cell Physiol. 2018; 233(9): 7379-90.

12. Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, Ghaffari SH. An overview of microRNAs: biology, functions, therapeutics, and analysis methods. J Cell Physiol. 2019; 234(5): 5451-65.

13. Malzkorn B, Wolter M, Liesenberg F, Grzendowski M, Stühler K, Meyer HE, et al. Identification and functional characterization of microRNAs involved in the malignant progression of gliomas. Brain Pathol. 2010; 20(3): 539-50.

14. Jiang L, Mao P, Song L, Wu J, Huang J, Lin C, et al. miR-182 as a prognostic marker for glioma progression and patient survival. Am J Pathol. 2010; 177(1): 29-38.

15. Sun G, Cao Y, Shi L, Sun L, Wang Y, Chen C, et al. Overexpressed miRNA-137 inhibits human glioma cells growth by targeting Rac1. Cancer Biother Radiopharm. 2013; 28(4): 327-34.

16. Lages E, Guttin A, El Atifi M, Ramus C, Ipas H, Dupré I, et al. MicroRNA and target protein patterns reveal physiopathological features of glioma subtypes. PloS One. 2011; 6(5): e20600.

17. Schraivogel D, Weinmann L, Beier D, Tabatabai G, Eichner A, Zhu JY, et al. CAMTA1 is a novel tumour suppressor regulated by miR-9/9* in glioblastoma stem cells. EMBO J. 2011; 30(20): 4309-22.

18. Dews M, Fox JL, Hultine S, Sundaram P, Wang W, Liu YY, et al. The myc–mir-17-92 axis blunts TGFβ signaling and production of multiple TGFβ-dependent antiangiogenic factors. Cancer Res. 2010; 70(20): 8233-46.

19. Ernst A, Campos B, Meier J, Devens F, Liesenberg F, Wolter M, et al. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma spheroid cultures. Oncogene. 2010; 29(23): 3411-22.

20. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. Cancer Res. 2005; 65(14): 6029-33.

21. Ciafre S, Galardi S, Mangiola A, Ferracin M, Liu C-G, Sabatino G, et al. Extensive modulation of a set of microRNAs in primary glioblastoma. Biochem Biophys Res Commun. 2005; 334(4): 1351-8.

22. Huse JT, Brennan C, Hambardzumyan D, Wee B, Pena J, Rouhanifard SH, et al. The PTEN-regulating microRNA miR-26a is amplified in high-grade glioma and facilitates gliomagenesis in vivo. Genes Dev. 2009; 23(11): 1327-37.

23. Silber J, Lim DA, Petritsch C, Persson AI, Maunakea

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

AK, Yu M, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. BMC Med. 2008; 6(1): 14. doi: 10.1186/1741-7015-6-14.

24. Sasayama T, Nishihara M, Kondoh T, Hosoda K, Kohmura E. MicroRNA-10b is overexpressed in malignant glioma and associated with tumor invasive factors, uPAR and RhoC. Int J Cancer. 2009; 125(6): 1407-13.

25. Sun L, Yan W, Wang Y, Sun G, Luo H, Zhang J, et al. MicroRNA-10b induces glioma cell invasion by modulating MMP-14 and uPAR expression via HOXD10. Brain Res. 2011; 1389: 9-18.

26. Rao SA, Santosh V, Somasundaram K. Genome-wide expression profiling identifies deregulated miRNAs in malignant astrocytoma. Modern Pathology. 2010; 23(10): 1404-17.

27. Wuchty S, Arjona D, Li A, Kotliarov Y, Walling J, Ahn S, et al. Prediction of associations between microRNAs and gene expression in glioma biology. PloS One. 2011; 6(2): e14681.

28. Lavon I, Zrihan D, Granit A, Einstein O, Fainstein N, Cohen MA, et al. Gliomas display a microRNA expression profile reminiscent of neural precursor cells. Neuro Oncol. 2010; 12(5): 422-33.

29. Zhou X, Ren Y, Moore L, Mei M, You Y, Xu P, et al. Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status. Lab Invest. 2010; 90(2): 144-55.

30. Lakomy R, Sana J, Hankeova S, Fadrus P, Kren L, Lzicarova E, et al. MiR-195, miR-196b, miR-181c, miR-21 expression levels and O-6-methylguanine-DNA methyltransferase methylation status are associated with clinical outcome in glioblastoma patients. Cancer Sci. 2011; 102(12): 2186-90.

31. Dong H, Luo L, Hong S, Siu H, Xiao Y, Jin L, et al. Integrated analysis of mutations, miRNA and mRNA expression in glioblastoma. BMC Syst Biol. 2010; 4(1): 163. doi: 10.1186/1752-0509-4-163.

32. Kwak H, Kim Y, Chun K, Woo Y, Park S, Jeong J, et al. Downregulation of Spry2 by miR-21 triggers malignancy in human gliomas. Oncogene. 2011; 30(21): 2433-42.

33. Li Y, Li W, Yang Y, Lu Y, He C, Hu G, et al. MicroRNA-21 targets LRRFIP1 and contributes to VM-26 resistance in glioblastoma multiforme. Brain Res. 2009; 1286: 13-8.

34. Zhou X, Zhang J, Jia Q, Ren Y, Wang Y, Shi L, et al. Reduction of miR-21 induces glioma cell apoptosis via activating caspase 9 and 3. Oncol Rep. 2010; 24(1): 195-201.

35. Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik KS. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells. Cancer Res. 2008; 68(19): 8164-72.

36. Gaur AB, Holbeck SL, Colburn NH, Israel MA. Downregulation of Pdcd4 by mir-21 facilitates glioblastoma proliferation in vivo. Neuro Oncol. 2011; 13(6): 580-90.

37. Gabriely G, Wurdinger T, Kesari S, Esau CC, Burchard J, Linsley PS, et al. MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators. Mol Cell Biol. 2008; 28(17): 5369-80.

38. Li Y, Zhao S, Zhen Y, Li Q, Teng L, Asai A, et al. A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G 2-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells. Brain Tumor Pathol. 2011; 28(3): 209-14.

39. 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): 1640-9.

40. Ren Y, Zhou X, Mei M, Yuan X-B, Han L, Wang G-X, et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma cells U251 (PTEN-mutant) and LN229 (PTEN-wild type) to taxol. BMC Cancer. 2010; 10(1): 27. doi: 10.1186/1471-2407-10-27.

41. Ren Y, Kang C-S, Yuan X-B, Zhou X, Xu P, Han L, et al. Co-delivery of as-miR-21 and 5-FU by poly (amidoamine) dendrimer attenuates human glioma cell growth in vitro. J Biomater Sci Polym Ed. 2010; 21(3): 303-14.

42. Zhang C-Z, Zhang J-X, Zhang A-L, Shi Z-D, Han L, Jia Z-F, et al. MiR-221 and miR-222 target PUMA to induce cell survival in glioblastoma. Mol Cancer. 2010; 9(1): 229. doi: 10.1186/1476-4598-9-229.

43. Chen L, Zhang J, Han L, Zhang A, Zhang C, Zheng Y, et al. Downregulation of miR-221/222 sensitizes glioma cells to temozolomide by regulating apoptosis independently of p53 status. Oncol Rep. 2012; 27(3): 854-60.

44. Shu M, Zheng X, Wu S, Lu H, Leng T, Zhu W, et al. Targeting oncogenic miR-335 inhibits growth and invasion of malignant astrocytoma cells. Mol Cancer.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

2011; 10(1): 59. doi: 10.1186/1476-4598-10-59.

45. Tang H, Liu X, Wang Z, She X, Zeng X, Deng M, et al. Interaction of hsa-miR-381 and glioma suppressor LRRC4 is involved in glioma growth. Brain Res. 2011; 1390: 21-32.

46. Ernst A, Campos B, Meier J, Devens F, Liesenberg F, Wolter M, et al. De-repression of CTGF via the miR-17-92 cluster upon differentiation of human glioblastoma spheroid cultures. Oncogene. 2010; 29(23): 3411-22.

47. Chaudhry MA, Sachdeva H, Omaruddin RA. Radiation-induced micro-RNA modulation in glioblastoma cells differing in DNA-repair pathways. DNA Cell Biol. 2010; 29(9): 553-61.

48. Li D, Chen P, Li X-Y, Zhang L-Y, Xiong W, Zhou M, et al. Grade-specific expression profiles of miRNAs/mRNAs and docking study in human grade I–III astrocytomas. OMICS. 2011; 15(10): 673-82.

49. Schramedei K, Mörbt N, Pfeifer G, Läuter J, Rosolowski M, Tomm J, et al. MicroRNA-21 targets tumor suppressor genes ANP32A and SMARCA4. Oncogene. 2011; 30(26): 2975-85.

50. Guan Y, Mizoguchi M, Yoshimoto K, Hata N, Shono T, Suzuki SO, et al. MiRNA-196 is upregulated in glioblastoma but not in anaplastic astrocytoma and has prognostic significance. Clin Cancer Res. 2010; 16(16): 4289-97.

51. Conti A, Aguennouz MH, La Torre D, Tomasello C, Cardali S, Angileri FF, et al. miR-21 and 221 upregulation and miR-181b downregulation in human grade II–IV astrocytic tumors. J Neurooncol. 2009; 93(3): 325-32.

52. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science. 2008; 321(5897): 1807-12.

53. Kefas B, Godlewski J, Comeau L, Li Y, Abounader R, Hawkinson M, et al. microRNA-7 inhibits the epidermal growth factor receptor and the Akt pathway and is down-regulated in glioblastoma. Cancer Res. 2008; 68(10): 3566-72.

54. WU D-g, Wang Y-y, Fan L-g, Hui L, Bin H, Sun L-h, et al. MicroRNA-7 regulates glioblastoma cell invasion via targeting focal adhesion kinase expression. Chin Med J (Engl). 2011; 124(17): 2616-21.

55. Li Y, Guessous F, Zhang Y, DiPierro C, Kefas B, Johnson E, et al. MicroRNA-34a inhibits glioblastoma growth by targeting multiple oncogenes. Cancer Res. 2009; 69(19): 7569-76.

56. Guessous F, Zhang Y, Kofman A, Catania A, Li Y, Schiff D, et al. microRNA-34a is tumor suppressive in brain tumors and glioma stem cells. Cell Cycle. 2010; 9(6): 1031-6.

57. Luan S, Sun L, Huang F. MicroRNA-34a: a novel tumor suppressor in p53-mutant glioma cell line U251. Arch Med Res. 2010; 41(2): 67-74.

58. Silber J, Jacobsen A, Ozawa T, Harinath G, Pedraza A, Sander C, et al. miR-34a repression in proneural malignant gliomas upregulates expression of its target PDGFRA and promotes tumorigenesis. PloS One. 2012; 7(3): e33844.

59. Zhang C, Han L, Zhang A, Yang W, Zhou X, Pu P, et al. Global changes of mRNA expression reveals an increased activity of the interferon-induced signal transducer and activator of transcription (STAT) pathway by repression of miR-221/222 in glioblastoma U251 cells. Int J Oncol. 2010; 36(6): 1503-12.

60. Vo DT, Qiao M, Smith AD, Burns SC, Brenner AJ, Penalva LO. The oncogenic RNA-binding protein Musashi1 is regulated by tumor suppressor miRNAs. RNA Biol. 2011; 8(5): 817-28.

61. Godlewski J, Nowicki MO, Bronisz A, Williams S, Otsuki A, Nuovo G, et al. Targeting of the Bmi-1 oncogene/stem cell renewal factor by microRNA-128 inhibits glioma proliferation and self-renewal. Cancer Res. 2008; 68(22): 9125-30.

62. Cui J, Zhao Y, Sethi P, Li Y, Mahta A, Culicchia F, et al. Micro-RNA-128 (miRNA-128) down-regulation in glioblastoma targets ARP5 (ANGPTL6), Bmi-1 and E2F-3a, key regulators of brain cell proliferation. J Neurooncol. 2010; 98(3): 297-304.

63. Zhang Y, Chao T, Li R, Liu W, Chen Y, Yan X, et al. MicroRNA-128 inhibits glioma cells proliferation by targeting transcription factor E2F3a. J Mol Med (Berl). 2009; 87(1): 43-51.

64. Papagiannakopoulos T, Friedmann-Morvinski D, Neveu P, Dugas J, Gill R, Huillard E, et al. Pro-neural miR-128 is a glioma tumor suppressor that targets mitogenic kinases. Oncogene. 2012; 31(15): 1884.

65. Shi Z-m, Wang J, Yan Z, You Y-p, Li C-y, Qian X, et al. MiR-128 inhibits tumor growth and angiogenesis by targeting p70S6K1. PloS One. 2012; 7(3): e32709.

66. Zhang Z, Tang H, Wang Z, Zhang B, Liu W, Lu H, et al. MiR-185 targets the DNA methyltransferases 1 and regulates global DNA methylation in human glioma.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]

Molecular Cancer. 2011; 10(1): 124.

67. Kefas B, Comeau L, Floyd D, Seleverstov O, Godlewski J, Schmittgen T, et al. diPierro CG, Li Y, Chiocca EA, Lee J, Fine H, Abounader R, Lawler S, Purow B. The neuronal microRNA miR-326 acts in a feedback loop with notch and has ther-apeutic potential against brain tumors. J Neurosci. 2009; 29: 15161-8.

68. Wang X-F, Shi Z-M, Wang X-R, Cao L, Wang Y-Y, Zhang J-X, et al. MiR-181d acts as a tumor suppressor in glioma by targeting K-ras and Bcl-2. J Cancer Res Clin Oncol. 2012; 138(4): 573-84.

69. Ng WL, Yan D, Zhang X, Mo Y-Y, Wang Y. Over-expression of miR-100 is responsible for the low-expression of ATM in the human glioma cell line: M059J. DNA Repair (Amst). 2010; 9(11): 1170-5.

70. Katakowski M, Zheng X, Jiang F, Rogers T, Szalad A, Chopp M. MiR-146b-5p suppresses EGFR expression and reduces in vitro migration and invasion of glioma. Cancer Invest. 2010; 28(10): 1024-3.

71. Kefas B, Comeau L, Erdle N, Montgomery E, Amos S, Purow B. Pyruvate kinase M2 is a target of the tumor-suppressive microRNA-326 and regulates the survival of glioma cells. Neuro Oncol. 2010; 12(11): 1102-12.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-02]

[DOI: 10.29252/shefa.8.2.107]