Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 62, Volume 16, Issue 2

Check for updates

Review Article

Role of MicroRNAs in the Diagnosis and Treatment of Glioblastoma

Sheyda Jodeiry Zaer[1], MahmoudReza Aghamaali[2*], Ahad Mokhtarzadeh[3**], Behzad Baradaran[4]

[1] Ph.D. Student in Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran
[2] Associate Professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran
[3] Assistant Professor of Pharmaceutical Biotechnology, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[4] Professor of Medical Immunology, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

***Corresponding author:** MahmoudReza Aghamaali, Associate Professor of Biochemistry, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Guilan, Rasht, Iran. E-mail: aghamaali@guilan.ac.ir.
****Corresponding author:** Ahad Mokhtarzadeh, Assistant Professor of Pharmaceutical Biotechnology, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. E-mail: ahad.mokhtarzadeh@gmail.com.

DOI: **10.32592/nkums.16.2.1**

How to Cite this Article:
Jodeiry Zaer Sh, Aghamaali M, Mokhtarzadeh A, Baradaran B. Role of MicroRNAs in the Diagnosis and Treatment of Glioblastoma. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(2):1-9. DOI: 10.32592/nkums.16.2.1

Received: 06 Feb 2024
Accepted: 13 Feb 2024

Keywords:
Glioblastoma
MicroRNA
miR-143/145 gene cluster

Abstract

Introduction: MicroRNAs are considered the main regulators of many biological processes, such as cell proliferation and apoptosis, through controlling the expression of various genes. Therefore, changes in the expression of microRNAs play an important role in the occurrence of various diseases, including cancer. Glioblastoma multiforme is the most aggressive tumor of the central nervous system, whose prognosis is still poor despite progress in various treatment methods. In addition, glioblastoma is a multifactorial disease characterized by heterogeneity, which is the main reason for its resistance to common treatments. Identification of microRNAs and determination of the decrease or increase in their expression in glioblastoma can be considered a fast and minimally invasive diagnostic method and a promising treatment approach. Expression of miR-143/145 gene cluster is decreased in glioblastoma. Studies on glioblastoma have indicated that a decreased expression of the miR-143/145 cluster is associated with poor prognosis in patients. Research has suggested that upregulation of both microRNAs leads to reduced proliferation and invasion of glioblastoma cells.

Method: In this study, searches were conducted in the scientific resource databases Google Scholar, PubMed, and Scopus using the keywords MicroRNA, Glioblastoma, miR-143, and miR-145 without any time restrictions and employing the logical operators NOT, OR, and AND.

Results: Based on the research articles, a summary of the role of miR-143/145 in glioblastoma was provided.

Conclusion: This review showed that microRNAs participate in many cell signaling pathways involved in tumorigenesis and progression of glioblastoma, including proliferation, differentiation, programmed cell death, metastasis, angiogenesis, and drug resistance. Therefore, microRNAs can be used as diagnostic and therapeutic biomarkers in glioblastoma.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

Copyright *© 2024 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۶، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۳

مقاله مروری

نقش میکروRNAها در تشخیص و درمان گلیوبلاستوما

شیدا جدیری زایر [۱]، محمودرضا آقامعالی [۲*]، احد مختارزاده [۳**]، بهزاد برادران [۴]

[۱] دانشجوی دکتری بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
[۲] دانشیار بیوشیمی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
[۳] استادیار بیوتکنولوژی دارویی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۴] استاد ایمونولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** احد مختارزاده، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ایمیل: ahad.mokhtarzadeh@gmail.com.
[**] **نویسنده مسئول:** محمودرضا آقامعالی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران. ایمیل: aghamaali@guilan.ac.ir.

DOI: 10.32592/nkums.16.2.1

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۴

واژگان کلیدی:
خوشه ژنی miR-143/145
گلیوبلاستوما
میکروRNA

چکیده

مقدمه: میکروRNAها از طریق کنترل بیان ژن‌های مختلف، تنظیم‌کننده‌های اصلی بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی، مانند تکثیر سلولی و آپوپتوز به شمار می‌آیند؛ بنابراین، تغییر بیان میکروRNAها نقش مهمی در بروز بیماری‌های مختلف از جمله سرطان ایفا می‌کند. گلیوبلاستوما مولتی‌فرم تهاجمی‌ترین تومور سیستم عصبی مرکزی است که با وجود پیشرفت در انواع روش‌های درمانی، هنوز پیش‌آگهی آن ضعیف است. علاوه بر این، گلیوبلاستوما نوعی بیماری چندعاملی با ویژگی هتروژنیسیته است که همین ویژگی دلیل اصلی مقاومت آن به درمان‌های رایج است. شناسایی میکروRNAها و تعیین کاهش یا افزایش بیان آن‌ها در گلیوبلاستوما می‌تواند یک روش تشخیصی سریع و کم‌تهاجم و یک روش درمانی امیدوارکننده در نظر گرفته شود. بیان خوشه ژنی miR-143/145 در گلیوبلاستوما کاهش می‌یابد. مطالعات انجام‌شده در زمینه گلیوبلاستوما نیز حاکی از آن است که کاهش سطح بیان خوشه ژنی miR 143/145 با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران همراه است. پژوهش‌ها حاکی از آن است که افزایش هر دو میکروRNA سبب کاهش تکثیر و تهاجم سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شود.

روش کار: در این پژوهش از پایگاههای منابع علمی Google Scholar، PubMed و Scopus با واژههای کلیدی MicroRNA، Glioblastoma، miR-143 و miR-145 بدون محدوده زمانی و با عملگرهای منطقی NOT، OR و AND جستجو انجام شد.

یافته‌ها: بر اساس مقالات پژوهشی خلاصه‌ای از نقش miR 143/145 در گلیوبلاستوما ارائه شد.

نتیجه‌گیری: این مطالعه مروری نشان داد که میکروRNAها در بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ سلولی دخیل در تومورزایی و پیشرفت گلیوبلاستوما، از جمله تکثیر، تمایز، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول، متاستاز، رگ‌زایی و مقاومت دارویی شرکت می‌کنند. ازاین‌رو، می‌توان میکروRNAها را به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و درمانی در گلیوبلاستوما به کار برد.

مقدمه

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم تهاجمی‌ترین نوع تومور سیستم عصبی مرکزی است. منشأ آن سلول‌های آستروسیت مغزی است که گروهی از سلول‌های گلیال سیستم عصبی مرکزی هستند؛ ازاین‌رو نوعی از آستروسیتوما محسوب می‌شود [۱]. بر اساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی، آستروسیتوما به چهار گروه آستروسیتومای پلی‌سایتیک، منتشر، آناپلاستیک و آستروسیتومای با درجه چهار یا گلیوبلاستومای مولتی‌فرم طبقه‌بندی می‌شود [۲]. ازآنجاکه گلیوبلاستوما نوعی بیماری چندعاملی است، علل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی متعدد می‌توانند در ابتلا به این بیماری دخیل باشند [۳]. یکی از علل ژنتیکی ابتلا به این بیماری عدم تنظیم تولید و عملکرد صحیح میکروRNAهاست [۴]. با وجود پیشرفت‌های فراوان در زمینه تشخیص و درمان گلیوبلاستومای مولتی‌فرم از جمله جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی، هنوز پیش‌آگهی این بیماری ضعیف است [۵]. یکی از دلایل عدم موفقیت در تشخیص زودهنگام و درمان ناموفق این بیماری شباهت علائم این بیماری با علائم برخی بیماری‌های دیگر و مهم‌تر از آن، هتروژنیسیته تومور است که سبب مقاومت به درمان می‌شود. از طرفی، تعداد افراد مبتلا به این بیماری در جهان در حال افزایش است. به همین دلیل، مطالعات در زمینه شناسایی روش‌های جدید مولکولی با تهاجم کمتر در تشخیص و درمان این بیماری بسیار ضروری به نظر می‌رسد [۶]. یکی از این روش‌های جدید درمانی استفاده از میکروRNAها در درمان سرطان است که در سال‌های اخیر به آن توجه فراوان شده است. ازاین‌رو، هدف از این مطالعه بررسی نقش میکروRNAها در مهار تکثیر و تومورزایی سلول‌های گلیوبلاستومایی و درمان گلیوبلاستومای مولتی‌فرم است.

بیوژنز میکروRNA

میکروRNAها، RNAهای کوچک غیرکدشونده به طول ۱۸ تا ۲۴

Copyright © 2024 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

نوکلئوتید هستند که توالی آن‌ها اغلب طی تکامل گونه‌های مختلف بسیار حفاظت‌شده است[۷]. بیوژنز میکروRNAها در هسته و با رونویسی توسط RNA پلیمراز II انجام می‌شود. حاصل این رونویسی میکروRNA اولیه یا pri-miRNA است که ساختار ساقه حلقه و طولی حدود ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ نوکلئوتید دارد [۸].

این میکروRNA در انتهای ′5 کلاهک‌گذاری و در انتهای′3 پلی‌آدنیله شده است و ساختار سنجاق‌سری تشکیل می‌دهد. پردازش pri-mRNA توسط یک کمپلکس پردازش‌کننده کوچک متشکل از آنزیم نوکلئاز از خانواده RNaseIII به نام Drosha به همراه پروتئینی حاوی دو دمین متصل‌شونده به RNA دورشته‌ای به نام DGCR8 انجام می‌شود. Drosha با همکاری DGCR8 به بازوهای ′5 و ′3 ساختار سنجاق‌سری میکروRNA متصل می‌شود، pri-miRNA را می‌شکند و یک RNA دورشته‌ای کوتاه‌تر با طول ۶۰ تا ۷۰ نوکلئوتید را تولید می‌کند که میکروRNA پیش‌ساز یا pre-miRNA نامیده می‌شود. pre-miRNA ساختاری شبیه ساقه حلقه دارد و در انتهای ′3 خود دارای دو باز جفت‌نشده است. این نوکلئوتیدها توسط پروتئین Exportin-5 که یک ترانسپورتر وابسته به GTP-Ran است، شناسایی و به آن متصل می‌شوند و از طریق منافذ هسته‌ای به سیتوپلاسم منتقل می‌شود. در سیتوپلاسم، آنزیم RNase III دیگری به نام Dicer به همراه عامل کمکی متصل‌شونده به RNA دورشته‌ای TRBP، ساختار حلقه‌ای pre-miRNA را برش می‌زند و میکروRNA دورشته‌ای ۱۸ تا ۲۲نوکلئوتیدی‌ای به نام دوپلکس miRNA:*miRNA ایجاد می‌کند. در ادامه، این دوپلکس توسط یک هلیکاز باز می‌شود و تک‌رشته miRNA بالغ ایجاد می‌شود [۹]. رشته‌ای از میکروRNA دورشته‌ای که در انتهای ′5 پایداری و قدرت اتصالی کمتری دارد، اغلب به‌عنوان رشته رهبر و به‌عنوان میکروRNA بالغ وارد کمپلکسی ریبونوکلئوپروتئینی به نام RISC می‌شود که متشکل از پروتئین‌های آرگونات Ago است. میکروRNA بالغ توسط این کمپلکس به انتهای ′3 در mRNA هدفش منتقل می‌شود. به این ترتیب، میکروRNA با توالی مکمل خود در mRNA هدف خود جفت می‌شود و سبب کنترل بیان ژن می‌شود [۱۰].

توالی کامل میکروRNA مسئول اتصال به mRNA هدفش نیست، بلکه میکروRNAها با توالی Seed خود که شامل نوکلئوتید ۲ تا ۷ از سمت 5UTR خود هستند، به توالی انتهای 3UTR mRNAهای هدف خود متصل می‌شوند و سبب تجزیه mRNA هدف خود یا مهار ترجمه آن می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که چنانچه توالی seed در میکروRNAها با توالی متصل‌شونده در mRNAهدف کاملاً مکمل باشد، mRNA هدف تجزیه می‌شود و چنانچه تاحدی مکمل هم باشند، مهار ترجمه اتفاق می‌افتد [۱۱]. اکنون بیش از ۱۴۰۰ میکروRNA شناسایی شده است که هرکدام از این میکروRNAها قادرند چندین mRNA را شناسایی کنند و هدف قرار دهند [۱۲].

مکانیسم‌های تنظیم پس از رونویسی میکروRNAها در سلول‌ها

میکروRNAها زمانی که با mRNA هدف خود کاملاً مکمل نباشند، از طریق مکانیسم‌های مختلف دیگری نیز در تنظیم بیان ژن‌ها شرکت می‌کنند. میکروRNAها با فراخوانی فاکتور برهم زننده تجمع اجزای ریبوزوم مانند فاکتور eIF6 و یا با اتصال Ago2 به کلاهک mRNA ترجمه را مهار میکنند. فاکتور eIF6 در مهار ترجمه توسط میکروRNAها نقش کلیدی ایفا میکند. eIF6 به ریبوزومهای 60S متصل میشود و از ترکیب آنها با زیرواحد 40S جلوگیری میکند. این عمل منجر به مهار تشکیل ریبوزومهای 80S کامل و فعال میشود، که برای فرآیند ترجمه ضروری هستند.. Ago2 و eIF4E برای اتصال مستقیم به ساختار کلاهک mRNA رقابت می‌کنند و اتصال Ago2 به کلاهک سبب ممانعت از به‌کارگیری eIF4E و مهار ترجمه می‌شود [۱۱]. به این ترتیب، mRNAهای مهارشده در جایگاه‌های سیتوپلاسمی مشخصی به نام اجسام پردازشی (p-body) جمع یا تجزیه می‌شوند. از سایر مکانیسم‌های مهاری بیان میکروRNAها می‌توان به تخریب پلی‌پپتید ترجمه‌شده هم‌زمان با ساخت آن‌ها اشاره کرد. مهار حلقوی شدن mRNA از طریق دآدنیلاسیون، مهار تشکیل ریبوزوم فعال از طریق ممانعت اتصال زیرواحدهای کوچک و بزرگ ریبوزومی، ناپایدارسازی mRNA از طریق دآدنیلاسیون و برداشت کلاهک و نیز مهار طویل‌سازی ترجمه از مکانیسم‌های دیگر مهار میکروRNA در کنترل بیان ژن‌های هدف است. تحت شرایط خاص، میکروRNA می‌تواند به ′5UTR در mRNA هدف خود متصل و سبب بیان ژن‌های هدف خود شود [۱۳]. بسته به نوع بافت، هر میکروRNA الگوی بیان و عملکردی خاص خود را دارد که در عملکردهای حیاتی سلول‌ها، مثل رشد و تکثیر صحیح سلول، پیشرفت یا مهار چرخه سلولی، ترمیم آسیب DNA و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول نقش دارد. اختلال در الگوهای بیان و عملکردی میکروRNAها سبب به هم خوردن مسیرهای سیگنالینگ و عملکردهای سلولی و در نتیجه، رشد و تکثیر بی‌رویه سلولی، پیشرفت چرخه سلولی، مهار آپوپتوز و عملکرد بدون کنترل سلول‌ها می‌شود که می‌تواند از عوامل مهم مؤثر در شروع و ادامه تومورزایی باشد [۱۴]. برخی میکروRNAها خاص یک بافت هستند یا در یک بافت میزان بیان بیشتری دارند و گاهی علاوه بر بیان کم یک میکروRNA در یک بافت خاص، تغییر بیان آن میکروRNA در آن بافت حتی به مقدار کم، اثرات چشمگیری دارد [۱۵].

روش کار

پژوهشگران این مقاله مروری‌روایتی برای دستیابی به مطالعات انجام‌شده، در پایگاه‌های منابع علمی Google Scholar، PubMed و Scopus با واژه‌های کلیدی MicroRNA، Glioblastoma، miR-143 و miR-145 بدون محدوده زمانی و با عملگرهای منطقی NOT، OR و AND جست‌وجو کردند. در جست‌وجوی اولیه،

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

تعداد ۷۰۰ مطالعه یافت شد که پس از بررسی عناوین و چکیده‌ها، مقالات بی‌ارتباط با موضوع حذف شدند. همچنین، مقالاتی که فاقد توضیحات کامل بودند، وارد مطالعه نشدند. در پایان، ۶۲ مقاله وارد مرور دقیق شدند. این مطالعه از سال ۱۳۹۹ آغاز شد و تا آذر سال ۱۴۰۲ ادامه داشت.

یافته‌ها

میکروRNAها در سرطان

بیشتر ژن‌های کدکننده میکروRNAها در نواحی بین‌ژنی قرار دارند. تعدادی از آن‌ها در نواحی اگزون‌ها یا اینترون‌ها در هر دو جهت سنس و آنتی‌سنس وجود دارند [۱۶]. این ژن‌ها می‌توانند به‌صورت خوشه‌ای یا یک واحد رونویسی مجزا باشند. جهش‌ها و برخی تغییرات اپی‌ژنتیک در ژن‌های کدکننده این میکروRNAها سبب کاهش بیان یا کاهش عملکرد و برخی سبب افزایش بیان یا افزایش عملکرد این میکروRNAها می‌شوند. بر این اساس، میکروRNAها به دو گروه انکوژن و سرکوبگر تومور تقسیم می‌شوند [۱۷]. میکروRNAهایی که بیان آن‌ها در تومورها نسبت به حالت طبیعی افزایش یافته است، انکوژن یا oncomiR نامیده می‌شوند. oncomiRها معمولاً فنوتیپ انکوژنی دارند و رشد تومور را از طریق کاهش یا مهار بیان ژن‌های سرکوبگر تومور یا کاهش فعالیت ژن‌های دخیل در تمایز سلولی و آپوپتوز افزایش می‌دهند [۱۸]. میکروRNAهایی که بیان آن‌ها در تومورها کاهش یافته است، سرکوبگر تومور یا tumor suppressor نامیده می‌شوند. این میکروRNAها اغلب از طریق هدف قرار دادن mRNAهای پروتوانکوژن یا مهار بیان انکوژن‌ها یا افزایش فعالیت ژن‌هایی که محصولاتشان با کنترل تمایز سلولی و آپوپتوز در ارتباط است، به کاهش روند سرطانی شدن و مهار رشد تومور منجر می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند بیان oncomiRها در اغلب سرطان‌ها افزایش و بیان اغلب میکروRNAهای سرکوبگر تومور کاهش می‌یابد [۱۹].

همان‌طور که گفته شد، کاهش بیان میکروRNAهای سرکوبگر تومور یا افزایش بیان میکروRNAهای انکوژنی می‌تواند نقش مهمی در تومورزایی و پیشرفت تومور داشته باشد. در سال‌های اخیر، بازگردانی بیان میکروRNAها به میزان نرمال سلول یا بافت مدنظر یک روش درمانی هدفمند و یک راهبرد جدید درمانی به‌منظور درمان بسیاری از بیماری‌ها و از جمله سرطان مطرح شده است. این بازگردانی میکروRNAها می‌تواند به‌صورت افزایش میزان بیان میکروRNA سرکوبگر تومور با افزودن mimic miR یا به‌صورت کاهش بیان میکروRNA انکوژنی با افزودن Anti-miR مدنظر انجام شود که به نظر می‌رسد در صورت هم‌افزایی دو یا چند miR به همراه سایر درمان‌های رایج گلیوبلاستوما، نتیجه بهتری حاصل می‌شود [۲۰].

میکروRNAها در گلیوبلاستومای مولتی‌فرم

مطالعات متعددی بیانگر تفاوت الگوی بیانی میکروRNAها در بافت مغزی گلیوبلاستوما در مقایسه با بافت مغز سالم است. مطالعه مقایسه‌ای بافت نرمال مغز با بافت تومور گلیوبلاستوما نشان می‌دهد که بیان حدوداً ۲۵۶ میکروRNA در گلیوبلاستوما افزایش می‌یابد [۴]. ازاین‌رو، بررسی پروفایل میکروRNAها در این بیماری می‌تواند بسیار مهم باشد و به تشخیص دقیق‌تر، طبقه‌بندی و درمان درست گلیوبلاستوما کمک کند.

miR-21 از مهم‌ترین miRNAها است که بیان بیش از حد آن در گلیوبلاستوما گزارش شده است. مهار miR-21 سبب افزایش آپوپتوز و بهبود درخور توجه سطوح کاسپازها می‌شود. همچنین، نتیجه ترانسفکشن با antisense-miR-21، افزایش حساسیت سلول‌های گلیوبلاستوما به شیمی‌درمانی و رادیودرمانی را نشان داده است. بنابراین، این ویژگی عملکردی miR-21، کاربرد آن را به‌عنوان بیومارکر تشخیصی و درمان مولکولی گلیوبلاستوما مناسب می‌کند [۲۱]. مطالعات متعدد نشان‌دهنده این است که miR-21 در اغلب سرطان‌ها، از جمله گلیوماها، افزایش بیان دارد؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که miR-21 یک oncomiR است.

نزدیک به ۸ مطالعه نشان داده است که miR-10b در گلیوبلاستوما، بیش از حد بیان می‌شود. این miRNA اثرات انکوژنیک بر سلول‌های عصبی مرکزی در گلیوبلاستوما دارد و با فاکتورهای تهاجم سلولی در تومور مرتبط است [۲۲, ۲۳, ۲۴, ۲۵, ۲۶]؛ بنابراین، هدف قرار دادن این میکروRNA به‌عنوان یک miR انکوژن می‌تواند یک راه درمانی ارزشمند در درمان و مهار تومورزایی گلیوبلاستوما باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که بیان بالای خوشه miR 17~92 در نمونه‌های تومور گلیوبلاستوما و رده‌های سلولی مربوط به آن سبب رگ‌زایی، تکثیر و افزایش حجم تومور می‌شود. میکروRNAهای این خوشه ژنی شامل miR-92a، miR-20a، miR-17a-5p، miR-17a-3p، mir-18a، miR-19b و miR-19a است که در نمونه‌ها و رده‌های سلولی گلیوبلاستوما افزایش بیان نشان می‌دهد. کاهش بیان این خوشه ژنی سبب کاهش تکثیر و پیشرفت تومور و افزایش القای آپوپتوز می‌شود [۲۷, ۲۸, ۲۹]. ازاین‌رو، می‌توان نتیجه گرفت که شناخت و مهار عملکرد فاکتورهای دخیل در رونویسی ژن‌های این خوشه ژنی می‌تواند در مهار این گروه از miRNAها و مهار تومورزایی گلیوبلاستوما بسیار مفید باشد. همچنین، هدف قرار دادن مستقیم این میکروRNAها می‌تواند یک راهبرد درمانی سودمند در درمان گلیوبلاستوما محسوب شود.

بر اساس تحقیقات انجام‌شده، miR-221 و miR-222 نیز در گلیوبلاستوما افزایش بیان بالا دارند. این دو میکروRNA با هدف قرار دادن پروتئین PUMA که در آپوپتوز سلولی نقش دارد، سبب مهار آپوپتوز و افزایش بقای سلولی می‌شوند. همچنین، این دو miR با هدف قرار دادن مهارکننده‌های رشد سلولی p27 و p52 سبب پیشرفت چرخه سلولی و افزایش تکثیر و تقسیم سلولی می‌شوند. در مطالعه‌ای درباره سلول‌های رده u-251 گلیوبلاستوما، مهار عملکرد miR-221 و miR-222 با استفاده از آنتی‌سنس این دو miR سبب توقف سیکل سلولی در فاز G1 و G0 شد. همچنین، هم‌افزایی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

آنتی‌سنس این دو miR سبب افزایش حساسیت سلول‌های U-251 به داروی تموزولومید و درمان رادیوتراپی شد [۲۹, ۳۰, ۳۱]؛ بنابراین، با توجه به مطالعات گذشته می‌توان نتیجه گرفت که هدف قرار دادن این دو miR و مهار عـملکرد آن‌ها مـانع پیشرفت تـومـور و تکثیر سلولی در سلول‌هـای گلیوبلاستوما می‌شود.

به‌طور خلاصه، بسیاری از miRNAها در گلیوبلاستوما دچار اختلال در تنظیم بیان می‌شوند و این نشان می‌دهد که بیان صحیح miRNAها تنظیم‌کننده‌های حیاتی در بیماری گلیوبلاستومای مولتی‌فرم است. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که در مقایسه با بافت مغزی نرمال، تعداد ۹۵ miRNA در گلیوبلاستوما کاهش بیان می‌یابند [۳۲]؛ بنابراین، مطالعه بیشتر این miRNAها و تغییرات بیانی آن‌ها می‌تواند راهبردهای درمانی جدید را برای درمان‌های موفق این بیماری ایجاد کند. برای مثال، کاهش بیان miR-7 در سلول‌های گلیوبلاستوما، به متاستاز، تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری منجر می‌شود. همچنین، پژوهش دیگری نشان داد که بازیابی و افزایش بیان miR-7 سبب کاهش فسفوریلاسیون AKT و فعالیت آن و در نتیجه، مهار تکثیر و تهاجم تومور گلیوبلاستوما می‌شود. از طرفی، مطالعات نشان داده است که این miR با هدف قرار دادن EGFR سبب کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلولی می‌شود [۳۳, ۳۴]؛ بنابراین می‌توان گفت که miR-7 یک سرکوبگر تومور در گلیوبلاستوماست و به احتمال بالا می‌توان از بازگردانی این miR به‌میزان طبیعی آن به‌عنوان یک هدف درمانی جدید برای درمان گلیوما استفاده کرد.

بر اساس مطالعات انجام‌شده، بازگردانی miR-34a، miR-181، miR-137 و miR 128 نیز باعث کاهش تکثیر و حجم تومور در شرایط درون‌تنی در گلیوبلاستوما می‌شوند. بررسی‌ها نشان دادند که miR-34a در گلیوبلاستوما کاهش بیان چشمگیری دارد. همچنین، مشخص شد که این miR با هدف قرار دادن مسیر پیام‌رسانی Notch، تکثیر و تهاجم سلولی را مهار می‌کند. همچنین، افزایش بیان این miR توانست تمایز سلولی و آپوپتوز را افزایش دهد و سبب مهار تومور گلیوما شود. مطالعه دیگری نشان داد که miR-34a با هدف قرار دادن SIRT1 سبب افزایش بیان و فعالیت مسیر p53 می‌شود. ازاین‌رو، به این miR به‌عنوان یکی از اهداف درمانی گلیوبلاستوما توجه شده است [۳۵, ۳۶, ۳۷].

مطالعات قبلی ما بیانگر کاهش درخور توجه میزان بیان خانواده miR-181 در گلیوبلاستوماست. هرچند این miR در برخی بدخیمی‌ها نقش انکوژن و در برخی دیگر نقش سرکوبگر تومور دارد، در گلیوبلاستوما، در چندین مطالعه، با هدف قرار دادن *Batch1*، *AKT*، *Bcl2* و *Ras* به‌عنوان سرکوبگر تومور، علت کاهش تکثیر، تهاجم و القای آپوپتوز گزارش شده است [۳۸, ۳۹]. پژوهش دیگری کاهش بیان miR-137 را در گلیوبلاستوما نشان می‌دهد. افزایش بیان این miR با هدف قرار دادن *CDK6* و *cox2* سبب مهار تکثیر سلولی و مهار پیشرفت تومور می‌شود [۴۰, ۴۱]. مطالعه دیگری نشان داد که بیان miR-100 در گلیوبلاستوما کاهش می‌یابد و افزایش بیان آن می‌تواند سبب افزایش حساسیت سلول‌های گلیوبلاستوما به رادیوتراپی شود [۴۲, ۴۳].

خوشه ژنی miR-143/145 در گلیوبلاستوما

از جمله میکروRNAهای مرتبط با بحث گلیوبلاستوما، miR-143 و miR-145 هستند. این دو میکروRNA روی یک خوشه ژنی مشترک در کروموزوم ۵ و با فاصله تقریبی ۱/۷ کیلوباز واقع شده‌اند [۴۴]. مطالعات نشان می‌دهند که هم توالی ژنی و هم رونویسی مختص به بافت‌های مختلف این ناحیه ژنی طی تکامل، نسبت به توالی سایر RNAهای کوچک غیرکدشونده، بسیار حفاظت‌شده است که نشان از اهمیت این دو miRNA در تنظیم بسیاری از عملکردهای سلولی، از جمله کاهش بیان انکوژن در سطوح رونویسی و در نتیجه، مهار رشد تومور با مسدود کردن چرخه سلولی و القای آپوپتوز سلول دارد [۴۵, ۴۶]. علی‌رغم عملکردهای بیولوژیکی مرتبط، این دو microRNA شباهت توالی چندان مشترکی ندارند و عمدتاً بیان مجموعه‌های متفاوتی از ژن‌های هدف را تنظیم می‌کنند؛ اگرچه می‌توانند زیرمجموعه‌ای از اهداف مشترک ژنی را نیز به‌صورت هم‌افزایی تنظیم کنند [۴۷]. از سوی دیگر، مکانیسم تنظیم آن‌ها در انواع مختلف سلول متفاوت است. هر دو miR-143 و miR-145 در شرایط طبیعی، در بافت‌های مختلف در سطوح درخور توجهی بیان می‌شوند، با بیشترین بیان در روده بزرگ و کمترین بیان در کبد و مغز [۴۸]. در مطالعات اخیر، هر دو miR-143 و miR-145 اغلب به‌عنوان سرکوبگرهای تومور گزارش شده‌اند؛ زیرا نشان داده شده است که هر دو اغلب ژن‌های دخیل در تومورزایی را هدف قرار می‌دهند و عدم تنظیم عملکردشان نیز اغلب همراه با یکی از نشانه‌های اولیه در توسعه سرطان گزارش شده است [۴۷, ۴۹]. مطالعات انجام‌شده در زمینه گلیوبلاستوما نیز حاکی از آن است که کاهش سطح بیان خوشه ژنی miR 143/145 با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران همراه است [۵۰]. اغلب مطالعات نشان می‌دهند که در گلیوبلاستوما، میزان بیان miR-143/145 به‌طور درخور توجهی کاهش می‌یابد و این میزان کاهش بیان، با درجه تومور هم‌بستگی معکوس دارد [۵۱, ۵۲]. پژوهش‌ها حاکی از آن است که افزایش هر دو میکروRNA سبب کاهش تکثیر و تهاجم سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شود. در پژوهش قبلی، نشان دادیم که miR-145 در سرطان کلورکتال، کاهش بیان چشمگیری دارد و هم‌افزایی آن با میکروRNA نوع Let-7 سبب مهار تکثیر، تهاجم و القای آپوپتوز می‌شود [۵۳]. همچنین، این دو میکروRNA بعد از ساخت، در تنظیم بیان بسیاری از ژن‌ها مؤثرند. بیان این میکروRNAها خود تحت تأثیر برخی فاکتورهاست که بیان عده‌ای از این فاکتورها خود تحت تأثیر این دو miR است. به این ترتیب، یک تنظیم بیان فیدبکی ایجاد می‌شود [۵۴]. از بین این فاکتورهای مهم تنظیمی می‌توان به OCT4، P53، SOX2، KRAS، EGFR و SMAD اشاره کرد که هم هدف ژنی یکی یا هر دو miR هستند و هم به‌عنوان تنظیم‌کننده بیان این دو miR عمل می‌کنند. ازاین‌رو، فاکتور SMAD از طریق مسیر

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

TGF-β نقش مهمی در تنظیم بیان خوشه ژنی miR-143/145 ایفا می‌کند. همین‌طور، مسیر سیگنالینگ EGFR سبب مهار بیان خوشه ژنی مذکور می‌شود، درحالی‌که خود این گیرنده به‌عنوان هدف مستقیم ژنی miR-143، تحت کنترل این ژن است. KRAS نیز به‌عنوان تنظیم‌کننده بیان هر دو miR در بالادست خوشه ژنی عمل می‌کند [۵۲]. KRAS از خانواده انکوژن‌های Ras و یک GTPase کوچک است که نقش مهمی در تقسیم، تمایز سلولی و آپوپتوز دارد. از بین ایزوفرم‌های Ras، KRAS بیشترین میزان جهش را در گلیوبلاستوما دارد، اما مهم‌ترین جهش آن در گلیوماهای پلی‌مورفیسم تک‌نوکلئوتیدی rs7312175 GA رخ می‌دهد. همچنین، مطالعات نشان می‌دهند که KRAS از طریق شرکت در مسیر سیگنالی RTK/RAS/PI3K در گلیوماهای با شدت تهاجم بیشتر دیده می‌شود.

از طرفی، KRAS ژن هدف miR-143 است. KRAS با فعال شدن گیرنده‌های تیروزین‌کینازی فعال‌شده و مسیرهای پایین‌دست خود، مسیرهای PI3K/AKT و MAPK را فعال می‌کند که نتیجه فعال شدن این مسیرها تکثیر و بقای سلول است. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که مسیر AKT/PI3K در پایین‌دست مسیر RTK/RAS عملکرد دارد که عدم کارکرد کنترل‌شده هرکدام از این مسیرها سبب ایجاد و پیشرفت تومور در گلیوبلاستوما می‌شود [۴۶, ۵۵, ۵۶].

در پژوهش قبلی‌مان، نتایج وسترن بلات نشان داد که افزایش بیان miR-143/145 با تأثیر در کاهش فسفریله شدن AKT سبب کاهش فعالیت این مسیر و در نتیجه، کاهش پیشرفت تومور در گلیوبلاستوما می‌شود. سرکوبگر تومور P53 نیز یکی دیگر از فاکتورهای تنظیم‌کننده خوشه miR-143/145 است. ژن Tp53 از ژن‌های سرکوب‌کننده تومور است که در اغلب سرطان‌ها و از جمله گلیوبلاستوما، دچار جهش و عدم کارکرد صحیح می‌شود. در شرایط نرمال، میزان عملکرد p53 کمتر است و فاکتوری به نام MDM2 آن را مهار می‌کند. در مسیر p53، MDM2 و MDM4 دو مهارکننده انکوژنیک P53 محسوب می‌شوند. هنگام رخداد یک سیگنال استرس، مثل آسیب DNA، فاکتوری به نام ARF فعال و سبب مهار عملکرد MDM2 و MDM4 می‌شود. این امر سبب فعال شدن P53 می‌شود. P53 به‌عنوان یک تنظیم‌کننده رونویسی، در افزایش رونویسی miR-143 و به‌خصوص miR-145 نقش مؤثری دارد. از طرفی، miR-145 با هدف قرار دادن MDM2 به‌طور مستقیم، در تنظیم عملکرد p53 نقش مهمی دارد [۵۷, ۵۸, ۵۹].

در داخل هسته، پروتئین p53 با اتصال به DNA، تولید پروتئینی به نام p21 را القا می‌کند. هنگامی که p21 با cdk2 از چرخه سلولی کمپلکس می‌شود، سلول نمی‌تواند به مرحله بعدی تقسیم سلولی منتقل شود. این در حالی است که ژن *P53* در حالت جهش‌یافته، دیگر نمی‌تواند به روشی مؤثر به DNA متصل شود و در نتیجه، پروتئین p21 برای عمل به‌عنوان «سیگنال توقف» برای تقسیم سلولی در دسترس نیست. بنابراین، سلول‌ها به‌طوری کنترل‌نشدنی تقسیم می‌شوند و به احتمال بالا، تومورها را تشکیل می‌دهند [۶۰].

مطالعات نشان داده‌اند که مسیرهای سیگنالی که اغلب در گلیوبلاستوما عملکردشان مختل می‌شود، شامل PI3K/AKT، MAPK، RAS، RB و P53 است [۶۱]. همان‌طور که در بالا هم اشاره شد، اغلب فاکتورهای کلیدی در مسیرهای سیگنالینگ بالا در تنظیم بیان خوشه ژنی miR-143/145 نیز نقش دارند. از طرفی، بررسی‌ها نشان داد که AKT، RAS، P53 و MDM2 جزو اهداف ژنی یک یا هر دو میکروRNA خوشه ژنی مذکور هستند. پژوهش قبلی ما نشان داد که miR-143 حساسیت سلول‌های سرطان دهانه رحم را نسبت به داروی سیس‌پلاتین افزایش می‌دهد [۵۰]. مشابه همین نتیجه، پژوهش Wang و همکاران، بیانگر افزایش حساسیت سلول‌های گلیوبلاستوما نسبت به داروی تموزولومید توسط افزایش بیان miR-143 بود [۶۲]. بر اساس نتایج مطالعات، در گلیوبلاستوما میزان بیان هر دو میکروRNA کاهش درخور توجهی دارد. ازاین‌رو، شناسایی نقش این میکروRNAها نیز در مسیرهای سیگنالینگ ذکرشده می‌تواند برای کاربرد این میکروRNAها به‌عنوان بیومارکرهای مهم در تشخیص و نیز در درمان گلیوبلاستوما بسیار مفید باشد [۴۷].

بحث

با وجود انواع روش‌های درمانی شامل جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، گلیوبلاستوما همچنان کشنده‌ترین تومور سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود. متوسط زمان بقای این بیماران کوتاه و حدود ۱ سال تا ۱۴ ماه است. از طرفی، هرکدام از روش‌های درمانی رایج معایب و محدودیت‌هایی دارند. به ا ین منظور، در کنار روش‌های درمانی رایج، تلاش برای دستیابی به راه‌های درمانی جدید که علاوه بر افزایش زمان بقای بیماران، روشی هدفمند باشد و کمترین اثرات مخرب جانبی را بر بافت طبیعی مغز ایجاد کند، ضروری به نظر می‌رسد.

طی تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، بیان ژن‌ها در سلول تغییر می‌کند. گروه بزرگی از ژن‌هایی که بیان آن‌ها در سرطان‌ها، از جمله گلیوماها، دچار تغییر می‌شود، miRNAها هستند. miRNAها با اعمال مختلف سلولی در ارتباط‌اند و خود از تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیکی بیان ژن‌ها در سطح پس از رونویسی محسوب می‌شوند. miRNAها در تکثیر، رشد، تمایز سلولی و آپوپتوز نقش کلیدی دارند که این موارد بیشترین فرایندهایی هستند که در سرطان و از جمله گلیوبلاستوما دچار نقص تنظیمی می‌شوند. ازاین‌رو، شناخت مسیرهای سلولی مؤثر در این فرایندها و همین‌طور، شناسایی تغییرات بیانی نشانگرهای زیستی دخیل در این مسیرها، از جمله میکروRNAها و بازگردانی این تغییرات به شرایط طبیعی می‌تواند یکی از روش‌های درمانی سودمند در درمان بسیاری از سرطان‌ها، از جمله گلیوبلاستوما باشد. بر همین اساس، تلاش پژوهشگران در این حیطه مهم می‌تواند پیشرفت بزرگی در درمان این بیماری مهلک در آینده‌ای نه‌چندان دور باشد.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

نتیجه‌گیری

گلیوبلاستومای مولتی‌فرم یکی از تهاجمی‌ترین تومورهای سیستم عصبی مرکزی است که ۱۴/۵ درصد از کل تومورهای سیستم عصبی مرکزی را به خود اختصاص داده است. اطلاعات در این زمینه تأیید می‌کند که اغلب موارد گلیوبلاستوما با منشأ آستروسیتی، جزو تومورهای مغزی اولیه است و در درجه IV طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی قرار دارد.

علی‌رغم پیشرفت‌های فراوان در درمان این بیماری، هنوز پیش‌آگهی آن ضعیف است، ازاین‌رو، ابداع روش‌های درمانی جدید که بتواند در افزایش طول عمر و کیفیت بهتر زندگی بیماران کمک‌کننده باشد، امری ضروری به نظر می‌رسد. میکروRNAها از خانواده RNAهای غیرکدشونده هستند که در بافت‌های مختلف بدن، از جمله مغز، بیان می‌شوند. ازآنجایی‌که میکروRNAها در اغلب مایعات بدن، از جمله خون و مایع مغزی نخاعی، در جریان هستند و نمونه‌برداری از این مایعات به‌منظور شناسایی و تشخیص شناساگرهای زیستی نسبت به نمونه‌برداری بافتی کم‌تهاجم‌تر است، شناسایی میکروRNAهایی که در گلیوبلاستومای مولتی‌فرم در مقایسه با بافت مغز سالم دچار کاهش یا افزایش میزان بیان می‌شوند، در تشخیص و درمان این بیماری می‌توانند بسیار مفید واقع شوند. بررسی‌ها نشان می‌دهند که در بیماری گلیوبلاستوما، حدود ۲۵۶ میکروRNA افزایش بیان و در حدود ۹۵ میکروRNA کاهش بیان دارند.

سپاسگزاری

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه شیدا جدیری، دانشجوی دکتری بیوشیمی دانشگاه گیلان است. به این وسیله، از دانشگاه گیلان به‌دلیل حمایت مالی و مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (کد ۶۲۵۷۸) قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Grochans S, Cybulska AM, Simińska D, Korbecki J, Kojder K, Chlubek D, et al. Epidemiology of glioblastoma multiformeliterature review. Cancers. 2022;14(10):2412. [DOI: 10.3390/cancers14102412]
2. Collins VP. Pathology and Molecular Genetics of Common Brain Tumors. Blue Books of Neurology. 36: Elsevier; 2010. p. 1-36. [DOI: 10.1016/B978-0-7506-7516-1.00001-3]
3. Rasras S, Zibara K, Vosughi T, Zayeri Z. Genetics and Epigenetics of Glioblastoma: Therapeutic Challenges. Clin Cancer Investig J. 2018;7)2(. [DOI: 10.4103/ccij.ccij_82_17]
4. 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. [DOI: 10.1002/cam4.775]
5. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: a review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. APJCP. 2017;18(1):3. [DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.1.3] [PMID: 28239999]
6. Osuka S, Van Meir EG. Overcoming therapeutic resistance in glioblastoma: the way forward. JCI. 2017;127(2):415-26. [DOI: 10.1172/JCI89587] [PMID: 28145904]
7. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. fendo. 2018;9:388354. [DOI: 10.3389/fendo.2018.00402] [PMID: 30123182]
8. Zaporozhchenko I, Rykova EY, Laktionov P. The fundamentals of miRNA biology: structure, biogenesis, and regulatory functions. Russ J Bioorg Chem. 2020;46:1-13. [DOI: 10.1134/S106816202001015X]
9. Leitão AL, Enguita FJ. A structural view of miRNA biogenesis and function. Non-coding RNA. 2022;8(1):10. [DOI: 10.3390/ncrna8010010] [PMID: 35202084]
10. Dexheimer PJ, Cochella L. MicroRNAs: from mechanism to organism. Front cell dev biol. 2020;8:409. [DOI: 10.3389/fcell.2020.00409] [PMID: 32582699]
11. Oliveto S, Mancino M, Manfrini N, Biffo S. Role of microRNAs in translation regulation and cancer. World J Biol Chem. 2017;8(1):45. [DOI: 10.4331/wjbc.v8.i1.45] [PMID: 28289518]
12. Bader A, Brown D, Stoudemire J, Lammers P. Developing therapeutic microRNAs for cancer. Gene Ther. 2011;18(12): 1121-6. [DOI: 10.1038/gt.2011.79]
13. Dalmay T. Mechanism of miRNA-mediated repression of mRNA translation. Essays Biochem. 2013;54:29-38. [DOI: 10.1042/bse0540029] [PMID: 23829525]
14. Kavitha N, Vijayarathna S, Jothy SL, Oon CE, Chen Y, Kanwar JR, et al. MicroRNAs: biogenesis, roles for carcinogenesis and as potential biomarkers for cancer diagnosis and prognosis. APJCP. 2014;15(18):7489-97. [DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.18.7489] [PMID: 25292018]
15. Pritchard CC, Cheng HH, Tewari M. MicroRNA profiling: approaches and considerations. Nat Rev Genet. 2012;13(5):358-69. [DOI: 10.1038/nrg3198]
16. Zeidler M, Hüttenhofer A, Kress M, Kummer KK. Intragenic microRNAs autoregulate their host genes in both direct and indirect waysa cross-species analysis. Cells. 2020;9(1):232. [DOI: 10.3390/cells9010232]
17. Schoof CRG, da Silva Botelho EL, Izzotti A, dos Reis Vasques L. MicroRNAs in cancer treatment and prognosis. Am J Cancer Res. 2012;2(4):414. [PMID: 22860232]
18. Otmani K, Rouas R, Lewalle P. OncomiRs as noncoding RNAs having functions in cancer: Their role in immune suppression and clinical implications. Front Immunol. 2022;13:913951. [DOI: 10.3389/fimmu.2022.913951
19. Voorhoeve PM. MicroRNAs: Oncogenes, tumor suppressors or master regulators of cancer heterogeneity? BBA Reviews on Cancer. 2010;1805(1):72-86.. [DOI: 10.1016/j.bbcan.2009.09.003]
20. Lei Q, Yang Y, Zhou W, Liu W, Li Y, Qi N, et al. MicroRNA-based therapy for glioblastoma: Opportunities and challenges. Eur J Pharmacol. 2023;938:175388. [DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.175388]
21. Seo Y-E, Suh H-W, Bahal R, Josowitz A, Zhang J, Song E, et al. Nanoparticle-mediated intratumoral inhibition of miR-21 for improved survival in glioblastoma. Biomaterials. 2019;201:87-98.. [DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.02.016]
22. Li W, Li C, Xiong Q, Tian X, Ru Q. MicroRNA-10b-5p downregulation inhibits the invasion of glioma cells via modulating homeobox B3 expression. Exp Ther Med. 2019;17(6):4577-85.. [DOI: 10.3892/etm.2019.7506]
23. Zhang X, Cheng J, Fu L, Li Q. Overexpression of tissue microRNA10b may help predict glioma prognosis. J Clin Neurosci. 2016;29:59-63.. [DOI: 10.1016/j.jocn.2015.10.046] [PMID: 26988656]
24. Lin J, Teo S, Lam DH, Jeyaseelan K, Wang S. MicroRNA-10b pleiotropically regulates invasion, angiogenicity and apoptosis of

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

tumor cells resembling mesenchymal subtype of glioblastoma multiforme. Cell Death Dis. 2012;3(10):e398-e. [DOI: 10.1038/cddis.2012.134] [PMID: 23034333]
25. Ma C, Wei F, Xia H, Liu H, Dong X, Zhang Y, et al. MicroRNA-10b mediates TGF-β1-regulated glioblastoma proliferation, migration and epithelial-mesenchymal transition. Int J Oncol. 2017;50(5):1739-48. [DOI: 10.3892/ijo.2017.3947] [PMID: 28393237]
26. Zhen L, Li J, Zhang M, Yang K. MiR-10b decreases sensitivity of glioblastoma cells to radiation by targeting AKT. J BIOL RES-THESSALON. 2016;23:1-10. [DOI: 10.1186/s40709-016-0051-x]
27. Bai X, Hua S, Zhang J, Xu S. The MicroRNA family both in normal development and in different diseases: the miR-17-92 cluster. Biomed Res Int. 2019;2019(1):9450240. [DOI: 10.1155/2019/9450240] [PMID: 30854399]
28. Li H, Yang BB. Stress response of glioblastoma cells mediated by miR-17-5p targeting PTEN and the passenger strand miR-17-3p targeting MDM2. Oncotarget. 2012;3(12):1653. [DOI: 10.18632/oncotarget.810] [PMID: 23391506]
29. Rezaei O, Honarmand K, Nateghinia S, Taheri M, Ghafouri-Fard S. miRNA signature in glioblastoma: Potential biomarkers and therapeutic targets. Exp Mol Pathol. 2020;117:104550. [DOI: 10.1016/j.yexmp.2020.104550] [PMID: **33010295**]
30. Quintavalle C, Garofalo M, Zanca C, Romano G, Iaboni M, del Basso De Caro M, et al. miR-221/222 overexpression in human glioblastoma increases invasiveness by targeting the protein phosphate PTPμ. Oncogene. 2012;31(7):858-68. [DOI: 10.1038/onc.2011.280] [PMID: 21743492]
31. 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;9:1-9. [DOI: 10.1186/1476-4598-9-229] [PMID: 20813046]
32. Makowska M, Smolarz B, Romanowicz H. microRNAs (miRNAs) in glioblastoma multiforme (GBM)recent literature review. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3521. [DOI: 10.3390/ijms24043521] [PMID: 36834933]
33. Xu B, Mei J, Ji W, Huo Z, Bian Z, Jiao J, et al. MicroRNAs involved in the EGFR pathway in glioblastoma. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2021;134:111115. [DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111115]
34. 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 research. 2008;68(10):3566-72. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6639] [PMID: 18483236]
35. Jesionek-Kupnicka D, Braun M, Trąbska-Kluch B, Czech J, Szybka M, Szymańska B, et al. MiR-21, miR-34a, miR-125b, miR-181d and miR-648 levels inversely correlate with MGMT and TP53 expression in primary glioblastoma patients. AMS. 2019;15(2):504-12. [DOI: 10.5114/aoms.2017.69374]
36. Jin Z, Zhan T, Tao J, Xu B, Zheng H, Cheng Y, et al. MicroRNA-34a induces transdifferentiation of glioma stem cells into vascular endothelial cells by targeting Notch pathway. Biosci Biotechnol Biochem. 2017;81(10):1899-907. [DOI: 10.1080/09168451.2017.1364965] [PMID: 28859546]
37. Li W-B, Ma M-W, Dong L-J, Wang F, Chen L-X, Li X-R. MicroRNA-34a targets notch1 and inhibits cell proliferation in glioblastoma multiforme. Cancer Biol Ther. 2011;12(6):477-83. [DOI: 10.4161/cbt.12.6.16300] [PMID: 21743299]
38. Marisetty A, Wei J, Kong L-Y, Ott M, Fang D, Sabbagh A, et al. MiR-181 family modulates osteopontin in glioblastoma multiforme. Cancers. 2020;12(12):3813. [DOI: 10.3390/cancers12123813] [PMID: 33348707]
39. Rezaei T, Hejazi M, Mansoori B, Mohammadi A, Amini M, Mosafer J, et al. microRNA-181a mediates the chemo-sensitivity of glioblastoma to carmustine and regulates cell proliferation, migration, and apoptosis. Eur J Pharmacol. 2020;888:173483. [DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173483] [PMID: 32810491]
40. Chen L, Wang X, Wang H, Li Y, Yan W, Han L, et al. miR-137 is frequently down-regulated in glioblastoma and is a negative regulator of Cox-2. Eur J Cancer. 2012;48(16):3104-11. [DOI: 10.1016/j.ejca.2012.02.007] [PMID: 22406049]
41. Wang Y, Chen R, Zhou X, Guo R, Yin J, Li Y, et al. miR-137: a novel therapeutic target for human glioma. Mol Ther Nucleic Acids. 2020;21:614-22. [DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.028]
42. Zhang H, Wang J, Wang Z, Ruan C, Wang L, Guo H. Serum miR-100 is a potential biomarker for detection and outcome prediction of glioblastoma patients. Cancer Biomarkers. 2019;24(1):43-9. [DOI: 10.3233/CBM-181416] [PMID: 30530966]
43. Alrfaei BM, Clark P, Vemuganti R, Kuo JS. MicroRNA miR-100 decreases glioblastoma growth by targeting SMARCA5 and ErbB3 in tumor-initiating cells. TCRT. 2020;19:1533033820960748. [DOI: 10.1177/1533033820960748] [PMID: 32945237]
44. Kent OA, McCall MN, Cornish TC, Halushka MK. Lessons from miR-143/145: the importance of cell-type localization of miRNAs. Nucleic Acids Res. 2014;42(12):7528-38. [DOI: 10.1093/nar/gku461]
45. Vacante F, Denby L, Sluimer JC, Baker AH. The function of miR-143, miR-145 and the MiR-143 host gene in cardiovascular development and disease. Vasc Pharmacol. 2019;112:24-30. [DOI: 10.1016/j.vph.2018.11.006] [PMID: 30502421]
46. Kent O, Fox-Talbot K, Halushka M. RREB1 repressed miR-143/145 modulates KRAS signaling through downregulation of multiple targets. Oncogene. 2013;32(20):2576-85. [DOI: 10.1038/onc.2012.266]
47. Poli V, Secli L, Avalle L. The microRNA-143/145 cluster in tumors: a matter of where and when. Cancers. 2020;12(3):708. [DOI: 10.3390/cancers12030708]
48. Rangrez AY, Massy ZA, Metzinger-Le Meuth V, Metzinger L. miR-143 and miR-145: molecular keys to switch the phenotype of vascular smooth muscle cells. Circ Cardiovasc Genet. 2011;4(2):197-205. [DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.110.958702]
49. Zaer SJ, Aghamaali M, Amini M, Doustvandi MA, Samad S. Cooperatively inhibition effect of miR-143-5p and miR-145-5p in tumorigenesis of glioblastoma cells through modulating AKT signaling pathway. Bioimpacts. 2024. [DOI: 10.34172/bi.2023.29913]
50. Esfandyari YB, Doustvandi MA, Amini M, Baradaran B, Zaer SJ, Mozammel N, et al. MicroRNA-143 sensitizes cervical cancer cells to cisplatin: a promising anticancer combination therapy. Gynecol Oncol. 2021;28:2036-49. [DOI: 10.1007/s43032-021-00479-5]
51. Balachandran AA, Larcher LM, Chen S, Veedu RN. Therapeutically significant microRNAs in primary and metastatic brain malignancies. Cancers. 2020;12(9):2534. [DOI: 10.3390/cancers12092534] [PMID: 32906592]
52. Das AV, Pillai RM. Implications of miR cluster 143/145 as universal anti-oncomiRs and their dysregulation during tumorigenesis. Cancer Cell Int. 2015;15(1):1-12. [DOI: 10.1186/s12935-015-0247-4]
53. Mozammel N, Baghbani E, Amini M, Zaer SJ, Esfandyari YB, Tohidast M, et al. The simultaneous effects of MIR-145-5p and has-let-7a-3p on colorectal tumorigenesis: in vitro evidence. Adv Pharm Bull. 2023 [link].
54. Zhang J, Sun Q, Zhang Z, Ge S, Han Z, Chen W. Loss of microRNA-143/145 disturbs cellular growth and apoptosis of human epithelial cancers by impairing the MDM2-p53 feedback loop. Oncogene. 2013;32(1):61-9. [DOI: 10.1038/onc.2012.28]
55. Shui B, La Rocca G, Ventura A, Haigis KM. Interplay between K-RAS and miRNAs. Trends in cancer. 2022;8(5):384-96. [DOI: 10.1016/j.trecan.2022.01.002]
56. Guan Q, Yuan L, Lin A, Lin H, Huang X, Ruan J, et al. KRAS gene polymorphisms are associated with the risk of glioma: a two-

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]

center case-control study. Transl Pediatr. 2021;10(3):579. [DOI: 10.21037/tp-20-359] [PMID: 33850816]
57. Kastenhuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. Cell. 2017;170(6):1062-78. [DOI: 10.1016/j.cell.2017.08.028] [PMID: 28886379]
58. Browning J. The Role of microRNAs and alternative polyadenylation in Modulating the p53 Response: Carleton University; 2018. [Link]
59. Andrés-León E, Cases I, Alonso S, Rojas AM. Novel miRNA-mRNA interactions conserved in essential cancer pathways. Sci Rep. 2017;7(1):46101. [DOI: 10.1038/srep46101]
60. Zhang Y, Dube C, Gibert Jr M, Cruickshanks N, Wang B, Coughlan M, et al. The p53 pathway in glioblastoma. Cancers. 2018;10(9):297. [DOI: 10.3390/cancers10090297]
61. Pykett MJ, Azzam E, Dahlberg W, Little JB. Differential p53, p21, mdm2 and Rb regulation in glioma cell lines that overexpress wild-type p53. Int J Oncol. 1998;13(2):213-9. [DOI: 10.3892/ijo.13.2.213]
62. Wang L, Shi ZM, Jiang CF, Liu X, Chen QD, Qian X, et al. MiR-143 acts as a tumor suppressor by targeting N-RAS and enhances temozolomide-induced apoptosis in glioma. Oncotarget. 2014;5(14):5416-27. [DOI: 10.18632/oncotarget.2116]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-15]