Journal of North Khorasan
University of Medical Sciences
No 63, Volume 16, Issue 3

Check for updates

Review Article

Role of MicroRNA-30e in Tumor Progression and Metastasis

Amirhosein Maharati[1], Meysam Moghbeli[2*]

[1] M.D. Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding author:** Meysam Moghbeli, Department of Medical Genetics and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. E-mail: moghbelim@mums.ac.ir.

DOI: **10.32592/nkums.16.3.13**

How to Cite this Article:
Maharati A, Moghbeli M. Role of MicroRNA-30e in Tumor Progression and Metastasis. J North Khorasan Univ Med Sci. 2024;16(3):13-27. DOI: 10.32592/nkums.16.3.13

Received: 01 May 2024
Accepted: 26 Jun 2024

Keywords:
Cancer
Diagnosis
Marker
MicroRNA-30e
Non-invasive
Treatment

Abstract
Despite the recent progress in diagnostic and therapeutic methods, there is still a high rate of cancer-related deaths in the world. Late diagnosis and drug resistance can be considered as the main reasons for the high mortality rate among cancer patients. Lack of appropriate non-invasive diagnostic methods in cancer patients is associated with late diagnosis. Therefore, investigation of the molecular mechanisms of tumorigenesis is required to suggest the non-invasive diagnostic tumor markers. MicroRNAs (miRNAs) are the key regulators of cell proliferation, apoptosis, differentiation, and migration. Hence, miRNA deregulation can be involved in tumor progression. This study aimed to investigate the role of miR-30e during tumor progression. It has been shown that miR-30e mainly has a tumor suppressor role via the regulation of PI3K/AKT signaling, ubiquitin-proteasome system, transcription factors, autophagy, and epithelial-mesenchymal transition. This review can be a valuable step toward the suggestion of miR-30e as a therapeutic target and non-invasive diagnostic marker in cancer patients.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

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 ۳، پاییز ۱۴۰۳

مقاله مروری

نقش microRNA-30e در جریان گسترش و متاستاز تومور

امیرحسین مهارتی[۱]، میثم مقبلی[۲*]

[۱] دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[۲] استادیار، گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** میثم مقبلی، گروه ژنتیک و پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. ایمیل: moghbelim@mums.ac.ir.

DOI: 10.32592/nkums.16.3.13

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۱۲
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۰۶

واژگان کلیدی:
microRNA-30e
غیرتهاجمی
تشخیص
درمان
نشانگر زیستی
سرطان

چکیده

با وجود پیشرفت‌های اخیر در روش‌های تشخیصی و درمانی، هنوز میزان مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در جهان بالا است. تشخیص دیرهنگام و مقاومت دارویی را می‌توان از دلایل اصلی مرگ‌ومیر بالای بیماران سرطانی دانست. نبود روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی مناسب در بیماران سرطانی با تشخیص دیرهنگام همراه است؛ بنابراین، بررسی مکانیسم‌های مولکولی تومورزایی برای پیشنهاد نشانگرهای تشخیصی غیرتهاجمی تومور ضروری است. MicroRNA (miRNAs)ها تنظیم‌کننده‌های کلیدی تکثیر سلولی، آپوپتوز، تمایز و مهاجرت هستند. بنابراین، اختلال در تنظیم miRNAها می‌تواند در پیشرفت تومور نقش داشته باشد. در این مقاله نقش miR-30e در پیشرفت تومور بررسی شد و نشان داده شده است که miR-30e بیشتر از طریق تنظیم مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT، سیستم پروتئازوم یوبیکوئیتین، فاکتورهای رونویسی، اتوفاژی و گذار اپیتلیالی-مزانشیمی (epithelial-mesenchymal transition) نقش سرکوبگر تومور را دارد. این بررسی می‌تواند گامی ارزشمند در جهت پیشنهاد miR-30e به‌عنوان یک هدف درمانی و نشانگر تشخیصی غیرتهاجمی در بیماران سرطانی باشد.

مقدمه

سرطان یک مشکل بهداشت عمومی در سطح جهانی است که در دهه‌های اخیر روند رو به افزایشی داشته است [۱].پیشرفت‌های اخیر در ژنومیکس، پروتئومیکس و سایر فناوری‌ها، راهبردهای تشخیصی و درمانی جدیدی را در سرطان ارائه کرده‌اند [۲]. با این حال، هنوز میزان مرگ‌ومیر بالایی برای بسیاری از انواع سرطان وجود دارد که با تشخیص دیررس آن به‌دلیل روش‌های تشخیصی تهاجمی و غیر حساس مانند بیوپسی، آندوسکوپی و جراحی مرتبط است [۳].تشخیص سرطان در مراحل پایانی با پیش‌آگهی ضعیف همراه است و علت اصلی مرگ‌ومیر در بیماران سرطانی است و تقریباً ۹۰ درصد از مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهد [۴، ۵]؛بنابراین، توسعه نشانگرهای تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده حساس و غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام سرطان ضروری است که نه‌تنها پاسخ به درمان و پیش‌آگهی بیماران را بهبود می‌بخشد، بلکه باعث کاهش عود مجدد سرطان و مرگ‌ومیر ناشی از آن می‌شود. بررسی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در بروز و پیشرفت سرطان برای توسعه اهداف درمانی و تشخیصی جدید مورد نیاز است. MicroRNA (miRNAs) ها، RNA های غیر کدکننده کوچکی هستند که عملکرد مهمی در تنظیم mRNAهای هدف، پس از رونویسی دارند [۶، ۷]. آن‌ها ترجمه mRNAها را از طریق کمپلکس RNA-induced silencing complex (RISC) و تخریب mRNA های هدف مهار می کنند [۸]. miRNA ها تنظیم‌کننده‌های حیاتی فرایندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک مانند رشد سلولی، تمایز و مرگ هستند [۹]. تغییرات بیان و عملکرد miRNA ها در تومورهای مختلف انسانی نیز گزارش شده است [۱۰، ۱۱]. به‌طوری‌که، آن‌ها به‌عنوان سرکوبگر تومور یا انکوژن در سرطان‌های مختلف عمل می‌کنند [۱۲، ۱۳].افزون بر این، تغییرات بیان این مولکول‌ها با شروع تومور، تمایز، پیشرفت و پاسخ به شیمی‌درمانی ارتباط نزدیکی دارد که نشان‌دهنده ظرفیت آن‌ها به‌مثابه اهداف بالقوه درمانی در سرطان است [۱۴]. miRNAها به‌دلیل پایداری در مایعات بدن مانند خون، ادرار و بزاق می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی و درمانی غیرتهاجمی عمل کنند [۱۵، ۱۶]. بنابراین، miRNA می‌تواند نشانگر ارزشمندی برای تشخیص زودهنگام سرطان باشد. علاوه بر این، مورد هدف قرار دادن miRNA در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی رایج می‌تواند یک درمان قوی در بیماران سرطانی باشد. *MiR-30e* متعلق به خانواده *miR-30* است که با ژن‌های واقع در کروموزوم‌های ۱، ۶ و ۸ کدگذاری می‌شوند. خانواده *miR-30* شامل *miR-30a*، *miR-30b*، *miR-30c-1/2*، *miR-30d*، و *miR-30e* است[۱۸، ۱۷]. بیان نامتعارف خانواده miR-30 با آپوپتوز، اتوفاژی، التهاب، و

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 2025-01-30]

استرس اکسیداتیو در سلول‌های توموری مرتبط است [۱۹]. مطالعات متعددی نقش حیاتی *miR-30e* را به‌مثابه عضوی مهم از خانواده *miR-30* در پیشرفت تومور، تهاجم و پاسخ‌های دارویی نشان داده‌اند. این زیرگروه می‌تواند به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور یا انکوژن در تومورهای مختلف عمل کند [۲۱، ۲۰]؛ بنابراین، در این مطالعه به بررسی تمام مکانیسم‌های مولکولی *miR-30e* در جریان پیشرفت تومور پرداخته می‌شود، تا بتوان یک نشانگر تشخیصی، پیش‌آگهی و درمانی جدید را در بیماران سرطانی معرفی کرد (جدول ۱).

جدول ۱. اهداف مولکولی و نقش miR-30e در جریان گسترش تومورها

کاربرد بالینی	عملکرد miR-30e	نمونه‌های مورد استفاده در مطالعه	ژن هدف	نوع تومور	سال	مطالعه
تشخیص	انکوژن	رده سلولی:U-251, U-87, LN428, LN229	CBL-B	گلیوما	۲۰۱۵	**Kwak [22]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:MCF-7, MDA-MB-231 نمونه انسانی: ۳۰ بیمار	IRS1	سرطان پستان	۲۰۱۷	**Liu [23]**
تشخیص و پیش‌آگهی	انکوژن	رده سلولی: BEAS-2B, A549. NCI-2228, NCI-H23, NCI-H2085, NCI-H2087. NCI-H1993, NCI-H522 NCI-H1975 نمونه انسانی: ۷۸ بیمار	PTPN13	سرطان ریه	۲۰۱۷	**Zhuang [24]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:Kyse30 نمونه انسانی: ۴۶ بیمار	RPS6KB1	سرطان مری	۲۰۲۱	**Wang [25]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:MGC803, AGS, MKN45, BGC-823 نمونه انسانی: ۲۰ بیمار	THOC2	سرطان معده	۲۰۲۲	**Gu [26]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:K562, Meg-01, HL-60 THP-1	BCR-ABL	لوسمی	۲۰۱۵	**Hershkovitz-Rokah [20]**
تشخیص	انکوژن	رده سلولی: TPC-1 و BCPaP	PTEN	سرطان تیروئید	۲۰۲۲	**Jia [27]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: PC-3 و DU145 نمونه انسانی: ۵۷ بیمار	CHRM3	سرطان پروستات	۲۰۱۹	**Zheng [28]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:HepG2 نمونه انسانی: ۲۸ بیمار	P4HA1	سرطان کبد	۲۰۱۶	**Feng [29]**
تشخیص	انکوژن	رده سلولی:SKOV3, OVCAR3, Caov-4 نمونه انسانی: ۳۰ بیمار	LAMA4	سرطان تخمدان	۲۰۲۰	**Liu [30]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: H1975 و A549 نمونه انسانی: ۴۰ بیمار	ITGA6	سرطان ریه	۲۰۲۲	**Li [31]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: RKO و HCT116 نمونه انسانی: ۲۸ بیمار	ITGA6 and ITGB1	سرطان روده	۲۰۱۷	**Laudato [32]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:Hela, SiHa, Caski نمونه انسانی: ۳۰ بیمار	GALNT7	سرطان دهانه رحم	۲۰۱۷	**Wu [33]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:MDA-MB-231	GLDC	سرطان پستان	۲۰۲۲	**Xie [34]**
تشخیص	انکوژن	رده سلولی: ZR7530 و MDA-MB-231 نمونه انسانی: ۱۲ بیمار	TUSC3	سرطان پستان	۲۰۱۷	**Liu [35]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:H1299, H460, SPC-A1, A549 نمونه انسانی: ۵۲ بیمار	SOX9	سرطان ریه	۲۰۱۹	**Cui [36]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:A549, PG49, H1299 نمونه انسانی: ۵۶ بیمار	SOX9	سرطان ریه	۲۰۲۰	**Lin [37]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:Eca-109, KYSE-150, TE-1	E2F7	سرطان مری	۲۰۲۰	**Lu [38]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:PC9, PC9G, HCC827, HCC827/GR نمونه انسانی: ۳۰ بیمار	HOXA1	سرطان ریه	۲۰۱۷	**Ning [39]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: Hep3B و MHCC-97H نمونه انسانی: ۱۲۰ بیمار	YY1	سرطان کبد	۲۰۲۲	**Han [40]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:AGS, NUGC4, COLO201, THP-1/ HCT116 نمونه انسانی: ۱۳۲ بیمار	Bmi1	سرطان معده و روده	۲۰۱۳	**Sugihara [41]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:5-8F نمونه انسانی: ۵۰ بیمار	USP22	سرطان نازوفارنکس	۲۰۱۸	**Ma [42]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:A549, H1299, NCI-H1975 نمونه انسانی: ۵ بیمار	USP22	سرطان ریه	۲۰۲۱	**Dong [43]**
تشخیص	انکوژن	رده سلولی:Eca109, EC9706, KYSE150, TE-1 نمونه انسانی: ۳۰ بیمار	USP4	سرطان مری	۲۰۲۱	**Yang [44]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:A549, H520, H226, SKMES-1, H1270 نمونه انسانی: ۱۰۴ بیمار	HuR	سرطان ریه	۲۰۲۱	**Shi [45]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: PC-3 cells C4-2B, LNCaP-104S, 22Rv-1, MDA-PCa-2b نمونه انسانی: ۲۱ بیمار	FBXO45/ SRSF7/ MYBL2	سرطان پروستات	۲۰۲۲	**Ganapathy [46]**

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

ادامه جدول ۱

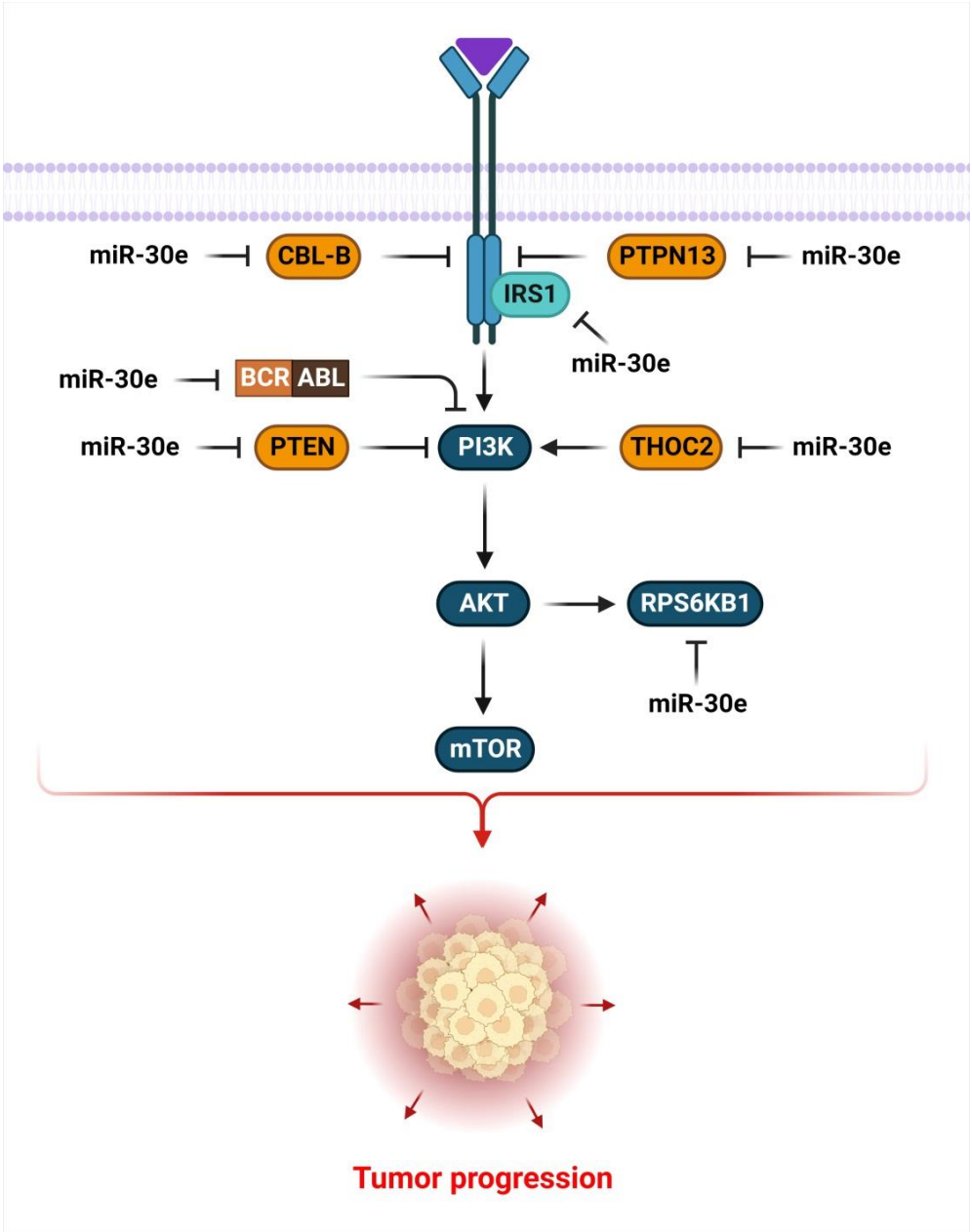
تشخیص	انکوژن	رده سلولی: A498 و786O نمونه انسانی: ۸ بیمار	Snail1	سرطان کلیه	۲۰۱۷	**Wang [21]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:HuCCT1, HuH28, OZ	Snail	کلانژیوکارسینوما	۲۰۱۸	**Ota [47]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی: BxPC-3 و PANC-1 نمونه انسانی: ۴۸ بیمار	SNAI1	سرطان پروستات	۲۰۲۲	**Liang [48]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی: JHU011, CAL33, Tu686, Tca8113 FaDu, HUVEC, CAL27 نمونه انسانی: ۱۱۳ بیمار	AEG-1	سرطان سر و گردن	۲۰۲۰	**Zhang [49]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:LNCap, PC-3, and DU145 نمونه انسانی: ۹بیمار	CTHRC1	سرطان پروستات	۲۰۲۰	**Ma [50]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:K562 نمونه انسانی: ۶ بیمار	ATG12	لوسمی	۲۰۲۱	**Dai [51]**
تشخیص	سرکوبگر تومور	رده سلولی:SGC7901	ATG5	سرطان معده	۲۰۲۰	**Zhang [52]**
تشخیص و پیش‌آگهی	سرکوبگر تومور	رده سلولی:HepG2, Hep3B, SNU475, Huh-7 نمونه انسانی: ۶۰ بیمار	MDM2	سرطان کبد	۲۰۲۰	**Gramantieri [53]**

مسیرهای پیام‌رسانی

مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT نقش کلیدی در تنظیم تکثیر سلولی، رشد و متابولیسم دارد. kinases(RTKs) receptor tyrosine می‌توانند با فاکتورهای رشد فعال شوند که متعاقباً مسیر PI3K/AKT را برای تنظیم تکثیر سلولی و متابولیسم فعال می‌کنند [۵۵، ۵۴].*MiR-30e* با تنظیم مسیر PI3K/AKT نقش کلیدی در پیشرفت تومور دارد (شکل ۱). Epidermal growth factor receptor (EGFR) به‌عنوان یک RTK رشد، بقا و متاستاز تومور را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی PI3K/AKT و mitogen-activated protein kinase (MAPK) تحریک می‌کند [۵۷، ۵۶]. E3 یوبیکوئیتین لیگازهای Casitas B-lineage lymphoma (CBL) تنظیم‌کننده‌های اصلی مسیر EGFR هستند. CBL یوبی‌کوئیتیناسیون EGFR را برای درونی‌سازی از طریق اندوسیتوز القا می‌کند [۵۸]. *miR-30e* باعث افزایش تهاجم سلول‌های گلیوما از طریق تنظیم EGFR شده که منجر به افزایش بیان matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) از طریق مسیرهای ERK و AKT می‌شود. افزون بر این، *miR-30e* مستقیماً *CBL-B* را هدف قرار داده، که در نتیجه EGFR را در جهت تقویت تهاجم سلول‌های توموری تثبیت می‌کند [۲۲] Insulin receptor substrate 1 (IRS-1) مسیرهای PI3K/AKT و MAPK را از طریق انتقال سیگنال‌های گیرنده IGF/Insulin که نقش مهمی در تکثیر سلولی و گسترش سرطان دارند، تحریک می‌کند [۶۰، ۵۹]. تنظیم *miR-30e* در بافت‌های سرطان سینه به‌عنوان ژن پایین‌دست گزارش شده است. *miR-30e* تکثیر سلولی، تهاجم و مقاومت به شیمی‌درمانی را از طریق هدف‌گیری *IRS1* سرکوب می‌کند. همچنین، فسفوریلاسیون AKT و ERK1/2 را مهار و Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 و Vascular endothelial growth factor (VEGF) را از طریق تنظیم IRS1 سرکوب کرده است [۲۳]. Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 13 (PTPN13) به‌عنوان یک تیروزین فسفاتاز می‌تواند از طریق تنظیم مسیرهای پیام‌رسانی در تومورزایی نقش داشته باشد [۶۱]. PTPN13 از طریق سرکوب HER2 و EGFR، سرطان‌زایی و تکثیر تومور را مهار کرد [۶۲]. همچنین، تهاجم تومور در سرطان ریه را تعدیل کرده و با مرحله (stage) و درجه (grade) تومور ارتباط معکوس داشته است [۶۳].PTPN13 از طریق افزایش مرگ سلولی به‌واسطه سرکوب محور IRS1/PI3K/AKT به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور عمل می‌کند [۶۴]. افزایش بیان *miR-30e* در بافت‌های آدنوکارسینوم ریه (lung adenocarcinoma) با عود تومور و پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است. PTPN13 رشد سلولی و تشکیل کلنی را نیز مهار کرد، در حالی که تکثیر سلولی با واسطه *miR-30e* را از طریق سرکوب EGFR/AKT افزایش داد؛ بنابراین، *miR-30e* تکثیر سلول‌های آدنوکارسینوم ریه را از طریق تنظیم PTPN13 بهبود بخشید [۲۴]. Ribosomal Protein S6 Kinase B1 (RPS6KB1) به‌عنوان یکی از عوامل اصلی PI3K/AKT در چندین فرایند بیولوژیکی مانند هموستاز گلوکز، سنتز پروتئین، پردازش mRNA، رشد و تکثیر سلولی نقش دارد [۶۷-۶۵]. همچنین، نقش مهمی در سنتز پروتئین از طریق برهمکنش با سایر فاکتورهای رونویسی دارد [۶۸] . کاهش بیان *miR-30e* در بیماران مبتلا به سرطان مری گزارش شد که قادر بود با تنظیم RPS6KB1 رشد و تهاجم سلول‌های تومور را تقویت کند [۲۵]. THOcomplex 2 (THOC2)، به‌عنوان یک پروتئین متصل به RNA، دارای نقش مهمی در تنظیم پایداری ژنومی، جابه‌جایی mRNA و پیشرفت میتوز است [۶۹].کاهش بیان *miR-30e-3p* در بافت‌های سرطان معده گزارش شد که با پیش آگهی ضعیف همراه بود. *miR-30e-3p* ویژگی‌های بدخیم سلول‌های سرطان معده را از طریق مهار بیان THOComplex Subunit 2 (THOC2) کاهش داد. علاوه بر آن، مسیر PI3K/AKT/mTOR نیز توسط محور miR-30e-3p/THOC2 در سلول‌های سرطان معده تنظیم شد [۲۶] BCR-ABL تکثیر سلولی را از طریق عوامل پایین‌دستی خود مانند PI3K/AKT و JAK/STAT افزایش می‌دهد [۷۰]. BCR-ABL همچنین باعث رشد بدخیم سلول‌های بنیادی پرتوان در مغز استخوان از طریق اختلال در تکثیر سلولی و آپوپتوز می‌شود [۷۱]. Imatinib یک مهارکننده BCR-ABL به شمار می‌رود. در مطالعه‌ای نشان داده

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

شد که *miR-30e* تکثیر سلول‌های K562 را مهار کرد، در حالی که آپوپتوز و حساسیت به imatinib را با هدف قراردادن *BCR-ABL* افزایش داد [۲۰]. هورمون ملاتونین با غده پینه‌آل تولید می‌شود. تولید ملاتونین با هسته‌های سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس تنظیم می‌شود که ریتم شبانه‌روزی را تنظیم می‌کند. سلول‌های ایمنی سالم ملاتونین را برای تنظیم نظارت و بهبودی از عفونت‌ها تولید می‌کنند [۷۴-۷۲]. فعل و انفعال بین سیستم ایمنی و ریتم شبانه‌روزی یک فرایند دقیق تنظیم شده است که شامل تنظیم مهاجرت لکوسیت‌ها از جریان خون به بافت‌ها با ملاتونین است [۷۶، ۷۵]. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) یک تنظیم‌کننده منفی مسیر PI3K/AKT در نظر گرفته می‌شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که ملاتونین بیان H2S را در سلول‌های سرطانی تیروئید افزایش داد، که به‌نوبه خود *CSAC7* را تنظیم کرد و منجر به کاهش بیان *miR-21* شد. افزون بر آن، ملاتونین *miR-30e* را در جهت تقویت بیان *PTEN* مهار کرد [۲۷]. نشان داده شده است که مهار M3 muscarinic acetylcholine receptor (CHRM3) تکثیر سلولی سرطان پروستات (PCa) و عود مجدد را با فسفوریلاسیون Akt از طریق CaM/CaMKK سرکوب می‌کند [۷۷]. MAPK یک واسطه حیاتی برای شروع و پیشرفت تومور است که در رشد سلولی، تمایز، متاستاز و بیان ژن در سرطان پروستات نقش دارد و بررسی‌ها نشان داده‌اند که مهار آن باعث مهار تکثیر سلول‌های سرطان پروستات می‌شود [۷۹، ۷۸]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که *miR-30e* قدرت تهاجم سلول‌های سرطان پروستات را از طریق سرکوب *CHRM3* و *MAPK* کاهش داد [۲۸].



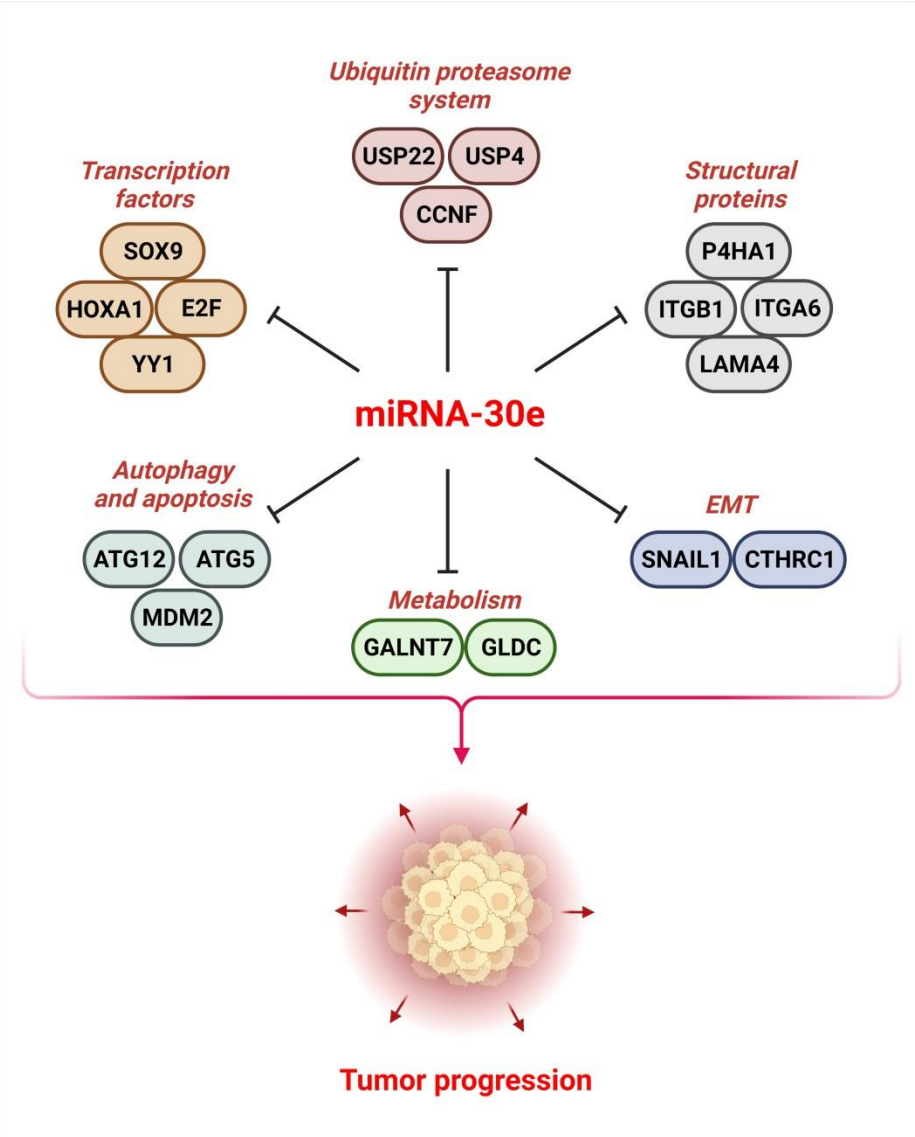
شکل ۱. نقش *miR-30e* در گسترش تومور از طریق تنظیم مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

پروتئین‌های ساختاری

بررسی‌ها نشان داده‌اند که اسکلت سلولی، ماتریکس خارج سلولی (extracellular matrix) و فرایندهای متابولیکی نیز می‌توانند با *miR-30e* در طول پیشرفت تومور تنظیم شوند (شکل ۲). کلاژن یک پروتئین ساختاری حیاتی در ماتریکس خارج سلولی است که شبکه‌های فیبری یا به‌هم‌پیوسته را در بافت‌های تومور ایجاد می‌کند [۸۰، ۸۱]. ریزمحیط تومور (tumor microenvironment) و ماتریکس خارج سلولی، نقش اساسی در پیشرفت سرطان دارند [۸۲، ۸۳]. Prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-1 (P4HA1) یک آنزیم حیاتی در بیوژنز کلاژن است که نقش مهمی در هیدروکسیلاسیون لیزین و پرولین و تشکیل کلاژن مارپیچ سه‌گانه دارد [۸۴]. P4HA1 تشکیل ۴-هیدروکسی پرولین را تسهیل می‌کند که نقش مهمی در تا شدن زنجیره‌های پروکلاژن و هموستاز ماتریکس خارج سلولی ایفا می‌کند [۸۵، ۸۶].

در مطالعه‌ای نشان داده شد که *miR-30e* رشد سلول‌های کبدی را با هدف قراردادن P4HA1 سرکوب می‌کند[۲۹]. Laminin alpha4 (LAMA4) یک پروتئین ساختاری است که به‌طور گسترده در بافت های انسانی مشتق‌شده از مزانشیم یافت می‌شود [۸۷]. بیان نابه‌جای *LAMA4* با مهاجرت سلولی و تهاجم در چندین سرطان مرتبط است [۸۸، ۸۹]. RNA های طولانی غیر کدکننده (lncRNAs) به‌مثابه اسفنج برای miRNA ها عمل می‌کنند و در نتیجه اهداف خود را در سطح پس از رونویسی سرکوب می‌کنند [۹۰، ۹۱]. گزارش شده است که LAMA4 از تکثیر، تهاجم و تشکیل کلونی سلول‌های سرطان تخمدان جلوگیری می‌کند. افزون بر آن، نشان داده شد که Maternally Expressed 3 (MEG3) پیشرفت سرطان تخمدان را از طریق محور *miR-30e-3p/LAMA4* مهار کرد [۳۰]. Integrin subunit alpha 6 (ITGA6) یک



شکل ۲. نقش *miR-30e* در پیشرفت تومور از طریق تنظیم پروتئین‌های ساختاری، فرایند EMT، اتوفاژی، فاکتورهای رونویسی و سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

پروتئین ساختاری مهم در چسبندگی سلولی، التهاب و فیبروز است [۹۳، ۹۲]. ITGA6 همچنین رشد، مهاجرت و تهاجم سلول‌های توموری را تنظیم می‌کند. Twist Family BHLHTranscription Factor 2 (Twist2) یک عامل رونویسی است که تکثیر سلولی و مهاجرت را افزایش می‌دهد، در حالی که آپوپتوز را در سرطان کلیه از طریق هدف‌گیری ITGA6 و CD44 کاهش می‌دهد [۹۴]. RNA های دایره‌ای (circRNAs) گروهی از RNA های غیر کدکننده هستند که عملکرد قابل توجهی در انواع مختلف سرطان دارند. آن‌ها ساختارهای دایره‌ای بسته کووالانسی با دنباله‌های غیر قطبی یا غیر پلی‌آدنیله را تشکیل می‌دهند که باعث افزایش پایداری آن‌ها در مقایسه با RNA های کدکننده خطی می‌شود [۹۶، ۹۵].CircRNA ها نه‌تنها در بافت‌ها، بلکه در مایعات بدن مانند خون، ادرار و بزاق نیز شناسایی شده‌اند که نشان‌دهنده پتانسیل آن‌ها به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی غیر تهاجمی سرطان است. افزایش بیان *CircPITX1* در بافت‌ها و رده‌های سلولی سرطان ریه گزارش شده است که با هدف قراردادن محور *miR-30e-5p/ITGA6*، ویژگی‌های بدخیم سلول‌های توموری را تشدید کرد. افزون بر این، *circPITX1* مسیر PI3K/AKT را از طریق افزایش بیان ITGA6 تحریک کرد [۳۱]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که *miR-30e-5p* تهاجم، چسبندگی، مهاجرت و رشد سلول‌های سرطان روده را از طریق هدف قراردادن *ITGA6* و *ITGB1* مهار کرد [۳۲].

N-Acetylgalactosaminyltransferase 7 (GALNT7) متعلق به خانواده استیل-گالاکتوزامینیل-ترانسفراز است و به‌عنوان یک گلیکوزیل ترانسفراز در O-GlcNAcylation پروتئین عمل می‌کند. اختلال در گلیکوزیلاسیون پروتئین مشخصه تومورهای متعدد است و با تکثیر سلولی، متاستاز و مهار سیستم ایمنی مرتبط است [۹۷]. O-گلیکوزیلاسیون گلیکوپروتئین‌ها یک عامل تعیین‌کننده مهم در چندین نوع سرطان به شمار می‌رود [۱۰۰-۹۸]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که کاهش بیان قابل توجهی از *miR-30e* در بافت‌های سرطان دهانه رحم در مقایسه با بافت‌های نرمال وجود داشت. افزون بر آن، *miR-30e* از طریق تنظیم *GALNT7* از تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطان دهانه رحم جلوگیری کرد [۳۳]. Glycine decarboxylase (GLDC) یک آنزیم مهم در متابولیسم گلیسین تلقی می‌شود. تغییرات ژن *GLDC* با چندین نوع تومور انسانی از طریق مکانیسم‌های مختلف مرتبط است [۱۰۱]. Rapamycin complex 1 (mTORC1) استیلاسیون GLDC را با تحریک SIRT3 سرکوب می‌کند. از سویی استیلاسیون GLDC کاتابولیسم گلیسین و سنتز پیریمیدین را مهار می‌کند [۱۰۲]. GLDC همچنین رشد سلول‌های سرطانی ریه را از طریق گلیکولیز و متابولیسم گلیسین/ سرین تعدیل می‌کند که منجر به تغییر متابولیسم پیریمیدین می‌شود [۱۰۳]. در مطالعه‌ای، افزایش بیان قابل توجه GLDC در بافت‌های Triple-negative breast cancer(TNBC) مشاهده شد که با پیش‌آگهی ضعیف، حضور سلول‌های ایمنی متعدد و افزایش تکثیر سلولی در سلول‌های TNBC مرتبط بود. علاوه بر آن، ارتباط مثبتی بین *miR-30e* و بقای کلی بیماران TNBC وجود داشت و *miR-30e* رشد تومور را در سلول‌های TNBC با هدف قراردادن *GLDC* کاهش داد [۳۴].

فاکتورهای رونویسی

میتوژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی، بیشتر فرایندهای سلولی را با فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی تنظیم می‌کنند. نشان داده شده است که *miR-30e* با تنظیم فاکتورهای رونویسی در پیشرفت تومور نقش دارد (شکل ۲). SRY-Box Transcription Factor 2 (SOX2) یک فاکتور رونویسی تکاملی است که در فرایندهای بیولوژیکی طبیعی مانند خودنوسازی، تکثیر و رشد نقش دارد [۱۰۶-۱۰۴]. همچنین، تومورزایی را تنظیم می‌کند و تنظیم آن با شروع، حفظ و متاستاز تومور مرتبط است [۱۱۰-۱۰۷]. علاوه بر این، با عود تومور و مقاومت به تاموکسیفن در سرطان پستان همبستگی دارد [۱۱۱]. Tumour suppressor candidate 3 (TUSC3) بخش مهمی از کمپلکس oligosaccharyl-transferase (OST) است که فرایند گلیکوزیلاسیون متصل به N را در شبکه آندوپلاسمی (endoplasmic reticulum) کاتالیز می‌کند [۱۱۳، ۱۱۲].انباشته شدن پروتئین‌های اشتباه تاشده در شبکه آندوپلاسمی به‌دنبال خاموشی ژن *TUSC3* منجر به استرس شبکه آندوپلاسمی می‌شود. مهار *TUSC3* باعث افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی در سلول‌های سرطان تخمدان می‌شود. نشان داده شد که سلول‌های سرطانی تخمدان خاموش‌شده از نظر *TUSC3* پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی را با یک مسیر تطبیقی که از طریق PERK القا می‌شود، کاهش دادند [۱۱۴]. انباشته شدن پروتئین‌های اشتباه تاشده در سلول‌های تومور، پاسخ Unfolded protein response (UPR) را تحریک می‌کند که منجر به سازگاری با استرس شبکه آندوپلاسمی می‌شود [۱۱۵]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که SOX2 مهاجرت و تکثیر سرطان سینه را از طریق محور *miR-30e-5p/TUSC3* تنظیم می‌کند. کاهش بیان *SOX2* و *TUSC3* نیز با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پستان مرتبط بود، در حالی‌که بیان بیش از حد *SOX2* با متاستاز مرتبط بود. از سویی، مهار *SOX2* منجر به مهار پروتئین‌های چرخه سلولی مانند Cyclin-dependent kinase 4 (CDK4)، CDK6 و Cyclin D1 (CCND1) شد [۳۵]. مهارکننده‌های آروماتاز، یا بلوک‌کننده ها/آنتاگونیست‌های استروژن، درمان‌های هورمونی کارآمدی هستند که میزان بقا را در سرطان سینه حساس به استروژن بسیار افزایش داده‌اند [۱۱۶]. در مطالعه‌ای کاهش بیان *miR-30e* در بافت‌ها و رده‌های سلولی سرطان ریه گزارش شد که از طریق تنظیم SOX9 از تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری جلوگیری می‌کند [۳۶]. در مطالعه دیگری، افزایش بیان *B4GALT1-AS1* در بافت‌های تومور ریه در مقایسه با بافت نرمال مشاهده شدکه سرکوب آن از تکثیر و تشکیل کلونی سلول‌های توموری از طریق محور *miR-30e/SOX9* جلوگیری کرد [۳۷].

E2F Transcription Factor 7 (E2F7) یک ژن سرکوبگر رونویسی است

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

که از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری می‌کند [۱۱۸، ۱۱۷]. همچنین، در پایداری ژنومی و ترمیم آسیب DNA شرکت می‌کند و نقش مهمی در سرطان‌زایی دارد [۱۲۲-۱۱۹]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که سرکوب Deleted In Lymphocytic Leukemia 2 (DLEU2) باعث کاهش رشد و مهاجرت سلولی در سلول‌های سرطان مری شد. افزایش بیان ژن *DLEU2* در بافت‌های سرطان مری در مقایسه با بافت‌های طبیعی وجود داشت که با نتایج بالینی ضعیف در بیماران همراه بود. E2F7 با هدف قراردادن Bcl-2/Bax نقش انکوژنی را اعمال کرد. *DLEU2* بیان ژن *E2F7* را از طریق مهار *miR-30e-5p* تنظیم کرد و منجر به تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطان مری شد [۳۸]. ژن‌های HOX متعلق به ابرخانواده Homeobox هستند که سرنوشت سلولی و اندام‌زایی را تنظیم می‌کنند [۱۲۳]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که *miR-30e* رشد و مهاجرت سلولی را مهار کرد و مقاومت به Gefitinib را در سلول‌های سرطان ریه از طریق هدف‌گیری HOXA1 کاهش داد [۳۹].

RNA binding proteins (RBPs) اجزای حیاتی فرایندهای بیولوژیکی متعددی مانند اتصال RNA، تثبیت، اصلاح، تخریب و ترجمه هستند [۱۲۵، ۱۲۴].RBP های مختلف باعث ایجاد تومورها می‌شوند [۱۲۷، ۱۲۶]. G-rich sequence binding factor 1 (GRSF1) یک پروتئین متصل به RNA است که mRNA ها را پس از رونویسی تنظیم می‌کند. GRSF1 از سلول‌ها در برابر پیری سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند [۱۲۸]. Yin-Yang 1 (YY1) یک فاکتور رونویسی است که با تنظیم انکوژن‌ها یا ژن‌های سرکوبگر تومور، نقش اساسی در سرطان‌زایی کبد ایفا می‌کند [۱۳۱-۱۲۹]. افزایش بیان *GRSF1* در بافت‌های سرطان کبد گزارش شد که باعث افزایش سرطان کبد نیز شد. GRSF1 سرطان کبد را از طریق تنظیم YY1 افزایش داد. *miR-30e-5p* به‌عنوان یک تنظیم‌کننده بالادستی GRSF1 باعث سرکوب تومور کبد از طریق هدف‌گیری YY1 شد [۴۰]. Bmi1 به‌عنوان جزئی از کمپلکس polycomb در تنظیم ساختار کروماتین نقش دارد. ماکروفاژهای قطبی‌شده M1 و M2 نیز سلول‌های محوری در ریزمحیط تومور هستند. ماکروفاژهای مرتبط با تومور رشد، گسترش و تهاجم تومور را از طریق انتشار واسطه‌های مختلف افزایش می‌دهند و بیشتر به ماکروفاژ M2 تبدیل می‌شوند. نشان داده شد که این ماکروفاژها منجر به رشد و پیشرفت تومور معده از طریق افزایش بیان *Bmi1* به‌دنبال مهار *miR-30e* شدند [۴۱].

سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم

سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم فرایند سلولی اصلی برای حذف پروتئین‌های داخل سلولی است که نقش کلیدی در هموستاز سلولی دارد. *miR-30e* نیز با تنظیم سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم نقش مهمی در پیشرفت تومور دارد (شکل ۲). Ubiquitin-specific protease 22 (USP22) متعلق به خانواده یوبیکوئیتین هیدرولاز است که در سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم نقش دارد [۱۳۲]. همچنین، این پروتئاز با رشد، متاستاز و پیش‌آگهی بدخیمی‌های مختلف ارتباط دارد [۱۳۴-۱۳۲]. کاهش بیان *miR-30e-5p* در بافت‌ها و رده‌های سلولی سرطان نازوفارنکس به‌صورت قابل توجهی شناسایی شده است. *miR-30e-5p* همچنین با هدف قراردادن USP22 در سلول‌های تومور نازوفارنکس، تکثیر، متاستاز و تهاجم را سرکوب کرد [۴۲]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که بیان *Circ FAT1(e2)* در بافت‌های سرطان ریه افزایش یافت و مهار آن از تکثیر، متاستاز و تهاجم سلول‌های توموری جلوگیری کرد. *CircFAT1(e2)* مولکول *USP22* را مهار کرده و تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطان ریه را با مهارکردن *miR-30e-5p* کاهش داد [۴۳]. USP4 یکی از اعضای خانواده USP است که در فرایند دِیوبیکوئیتینه‌کردن شرکت می‌کند، بنابراین مسیرهای مرتبط با سرطان را تنظیم می‌کند و باعث بروز و پیشرفت سرطان می‌شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که SOX2 بیان *miR-30e* را افزایش داد که به نوبه خود منجر به کاهش بیان USP4 شد و متعاقباً بیان SMAD4 را کاهش داده و با فعال کردن Casein Kinase 2 (CK2)، تکثیر سلولی، مهاجرت و تهاجم را در سلول‌های سرطان مری افزایش داد [۴۴].

Cyclin F (CCNF) اولین عضو کشف‌شده از خانواده پروتئین F-box است که سوبستراها را به‌عنوان بخشی از کمپلکس یوبیکوئیتین لیگاز Skp1-Cul1-F-box (SCF) شناسایی می‌کند [۱۳۵]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که HuR باعث تحریک بیان *circPVT1* شد که به نوبه خود رشد سلولی را از طریق مهار *miR-30d/e* و به‌دنبال آن تنظیم تکثیر سلول تومور ریه ناشی از CCNF افزایش داد. محور HuR/circPVT1/miR-30d/e از طریق تنظیم CCNF باعث افزایش رشد تومور ریه شد[۴۵]. FBXO45 متعلق به خانواده یوبیکوئیتین لیگاز E3است که با نرخ بقای نامطلوب در چندین سرطان همراه است [۱۳۶]. FBXO45 از طریق تخریب PAR-4 منجر به افزایش بقای سلول‌های سرطانی می‌شود [۱۳۷]. Serine/arginine-rich splicing factor 7 (SRSF7) یک فاکتور اسپلایسینگ غنی از Ser/Arg است که مسیرهای مرتبط با آپوپتوز را از طریق اسپلایسینگ لیگاند Fas تنظیم می‌کند [۱۳۸]. در مطالعه‌ای کاهش بیان *miR-30e* در بافت‌های سرطان پروستات گزارش شد. *miR-30e* پاسخ دارویی را در سلول‌های سرطان پروستات(Androgen receptor (AR مثبت و منفی افزایش داد و بیان Caspase-3 را به‌عنوان یک عامل پروآپوپتوز القا کرد. *miR-30e* همچنین حساسیت DTX سلول‌های PC-3 را بهبود بخشید. بیان بیش از حد آن و متعاقب آن تثبیت بیان FBXW7 منجر به تنظیم E3 لیگاز FBXW7 و p73 شد. تجزیه و تحلیل RNA-seq همچنین نشان داد که *miR-30e* می‌تواند مسیر یوبیکوئیتین را مختل کند. علاوه بر این، مهار *HELLPAR* سطوح AR، FBXO45، SRSF7 و MYBL2 را با هدف قراردادن *miR-30e* کاهش داد؛ بنابراین، *HELLPAR* به‌عنوان یک ceRNA برای تنظیم *miR-30e* عمل کرد و در مقابل، *miR-30e* بیان *HELLPAR* را تنظیم کرد [۴۶].

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

گذار اپیتلیالی-مزانشیمی (Epithelial-mesenchymal transition)

EMT یک فرایند تنظیم‌کننده کلیدی تهاجم و متاستاز تومور است که قطبیت و چسبندگی سلولی را در سلول‌های تومور کاهش می‌دهد و به‌دنبال آن سلول‌های توموری خواص مزانشیمی را به دست می‌آورند [۱۴۰، ۱۳۹]. EMT با کاهش بیان نشانگرهای اپیتلیال مانند Cadherin 1 (CDH1) و افزایش بیان نشانگرهای مزانشیمی مانند CDH2 و Vimentin (VIM) تعریف می‌شود و با عوامل رونویسی شامل Twist، Slug، Snail و Zinc Finger E-Box Binding Homeobox 1/2 (ZEB1/2) هدایت می‌شود [۱۴۳-۱۴۱]. Snail1 یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در جنین‌زایی دارد [۱۴۵، ۱۴۴] . Snail1 بیان E-cadherin را از طریق ناحیه E-box پروموتر کاهش می‌دهد. کاهش بیان E-cadherin باعث القای EMT می‌شود و اتصالات سلولی را از بین می‌برد که باعث تهاجم و متاستاز سلول تومور می‌شود [۱۴۶]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که *miR-30e-3p* تهاجم سلولی کارسینوم سلول کلیوی را از طریق سرکوب *Snail1* تسهیل کرد [۲۱]. Transforming growth factor-β (TGF-β) نیز به‌طور قابل توجهی EMT را از طریق تنظیم Snail القا می‌کند [۱۴۸، ۱۴۷]. مشخص شده است که وزیکول‌های مشتق از سلول کلانژیوکارسینوما *miR-30e* را منتقل می‌کنند که EMT را با هدف قراردادن *Snail* که منجر به مهار تهاجم سلولی می‌شود، سرکوب می‌کند. *miR-30e* همچنین EMT، مهاجرت و تهاجم با واسطه TGF را در کلانژیوکارسینوما از طریق هدف قراردادن *Snail* سرکوب کرد [۴۷]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که *miR-30e-5p* رشد سلولی، مهاجرت و EMT را در سلول‌های سرطان پانکراس از طریق هدف‌گیری *Snai1* تعدیل کرد [۴۸]. آنژیوژنز فرایند تولید رگ‌های خونی جدید در تومورها است و نقش حیاتی در ریزمحیط تومور ایفا می‌کند. همچنین، رشد تومور و متاستاز را با تأمین تغذیه و اکسیژن و همچنین ساخت عروق متاستاتیک تسهیل می‌کند [۱۴۹]. سلول‌های تومور با تولید فاکتورهای رشد رگ‌زایی منحصر به فرد، رگ زایی را القا می‌کنند [۱۵۰]. *miR-30e-5p* فرایند EMT و رگ‌زایی را در کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن از طریق مهار VEGF و Hepatocyte growth factor (HGF) سرکوب کرد. *miR-30e-5p* همچنین Astrocyte Elevated Gene-1 (AEG-1) را تنظیم کرد که در رگ‌زایی و متاستاز با واسطه نقش داشت. علاوه بر این، *miR-30e-5p* یک بیومارکر پیش‌آگهی مهم در کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن بود و به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای متاستاز عمل کرد. *miR-30e-5p* تهاجم و متاستاز را از طریق EMT و هدف‌گیری رگ‌زایی مهار کرد و همچنین AEG-1 را تنظیم کرد [۴۹]. Collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) یک گلیکوپروتئین است که در سرطان‌زایی، رگ‌زایی، فیبروز و متابولیسم نقش دارد. CTHRC1 تشکیل تومور را از طریق تنظیم رشد سلولی، تهاجم، مهاجرت، ترمیم آسیب عروقی و سنتز کلاژن نوع I القا می‌کند [۱۵۲، ۱۵۱]. مطالعه‌ای نشان داد که مهار CTHRC1 از تکثیر سلول‌های تومور پروستات جلوگیری می‌کند. کاهش بیان CTHRC1 بیان E-cadherin را افزایش داد، در حالی که vimentin را در سلول‌های تومور پروستات کاهش داد. همچنین، محور پیام‌رسانی miR-30e-5p/CTHRC1/EMT پیشرفت سرطان پروستات را تنظیم کرد [۵۰].

اتوفاژی و آپوپتوز

ویژگی قابل توجه لوسمی میلوئیدی مزمن، جابه‌جایی بین کروموزوم های 9q34 و 22q11 است که منجر به تشکیل BCR-ABL می‌شود [۱۵۴، ۱۵۳].Imatinib یک مهارکننده Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) است که به‌عنوان یک داروی خط اول در بیماران لوسمی میلوئیدی مزمن تجویز می‌شود و BCR-ABL را هدف قرار می‌دهد. با این حال، درمان با TKIs در ۲۶٪ از بیماران بی‌اثر است [۱۵۵].اتوفاژی یک مکانیسم محافظتی در سلول‌های طبیعی است که سلول‌های تومور را در طول محرومیت از مواد مغذی یا سایر شرایط استرس‌زا مانند شیمی‌درمانی نیز حفظ می‌کند [۱۵۶]. در تخریب پروتئین‌ها یا اندامک‌های آسیب‌دیده نقش دارد و انرژی را برای فرایندهای حیاتی متابولیک سلولی فراهم می‌کند [۱۵۷]. اتوفاژی فرایند پیچیده‌ای است که شامل مراحل مختلفی از جمله شروع، تشکیل و طویل‌شدن وزیکول‌ها، همجوشی اتوفاگوزوم-لیزوزوم و تخریب و بازیافت محتویات اتوفاگوزومی است. پروتئین‌های مختلفی در این مکانیسم دخیل هستند، از جمله Autophagy-related protein 5 (ATG5)، ATG12، LC3، Beclin-1، mTOR و Unc-51-like kinase 1 (ULK1). ATG16 اتوفاگوزوم را از طریق تنظیم کمپلکس ATG5-ATG12 تولید می‌کنند [۱۵۸]. *miR-30e* نقش محوری در پیشرفت تومور با تنظیم اتوفاژی دارد (شکل ۲). مطالعه‌ای نشان داد که افزایش بیان *OIP5-AS1* در سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن مقاوم به دارو وجود داشت. مهار *OIP5-AS1* همچنین سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن مقاوم را با مهار اتوفاژی ناشی از شیمی‌درمانی حساس کرد. علاوه بر این، *OIP5-AS1* اتوفاژی را برای افزایش مقاومت TKI سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن از طریق تنظیم محور miR-30e-5p/ATG12 القا کرد [۵۱]. ATG5 با تنظیم ATG12 و LC3 (ATG8) اتوفاگوزوم را تولید می‌کند [۱۵۹].پروپوفول یک داروی آرام‌بخش- خواب‌آور است که همچنین دارای اثرات سرکوب‌کننده تومور است [۱۶۲ - ۱۶۰].بررسی‌ها نشان داد که پروپوفول با هدف قراردادن مسیر MALAT1/miR-30e/ATG5، مرگ سلولی را افزایش داد، اتوفاژی را تنظیم کرد و متعاقباً حساسیت سلول‌های سرطان معده به سیس‌پلاتین را افزایش داد [۵۲]. حدود ۳۰ درصد موارد سرطان کبد حامل TP53 جهش‌یافته هستند [۱۶۳].TP53 از طریق تنظیم رونویسی و جلوگیری از بلوغ آن‌ها از طریق Drosha و p68 RNA helicase، باعث تنظیم فعالیت miRNAها می‌شود [۱۶۷ - ۱۶۴]. در مطالعه‌ای نشان داده شد که کاهش بیان *miR-30e-3p* در بافت‌های سرطان کبد و مدل‌های موشی وجود داشت که با مقاومت

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

دارویی و پیش‌آگهی ضعیف مرتبط بود. *miR-30e-3p* رشد سلولی را مهار کرد و سلول‌های سرطانی حامل نوع وحشی TP53 را به sorafenib حساس کرد. همچنین، با افزایش رشد و مقاومت دارویی در سلول‌های تومور کبد جهش‌یافته TP53، عملکرد انکوژنی را نشان داد. علاوه بر این، *miR-30e-3p* ژن‌های سرکوبگر تومور مانند CDKN1B/p27 و PTEN یا انکوژن‌هایی از جمله MDM2 و Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) را تنظیم کرد. همچنین، *miR-30e-3p* در سلول‌های حامل نوع جهش‌نیافته TP53 با هدف قراردادن MDM2 و فعال‌سازی p53 به‌عنوان یک سرکوب‌کننده تومور عمل کرد [۵۳].

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه تشخیص دیرهنگام یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر بالای بیماران سرطانی است، معرفی مارکرهای غیرتهاجمی می‌تواند در غربالگری سرطان بسیار حائز اهمیت باشد. در این مقاله، نقش *miR-30e* در جریان پیشرفت تومور بررسی شد. مطالعات نشان داد که *miR-30e* بیشتر به‌عنوان یک سرکوب‌کننده تومور با تنظیم مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT، فاکتورهای رونویسی، اتوفاژی، EMT و سیستم یوبیکوئیتین-پروتئازوم عمل می‌کند. این مقاله گامی موثر برای پیشنهاد *miR-30e* به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی غیرتهاجمی در بیماران سرطانی است. علاوه بر این، با توجه به نقش *miR-30e* به‌عنوان یک سرکوب‌کننده تومور در بیشتر سرطان‌ها، یک راهبرد درمانی مبتنی بر القای بیان *miR-30e* نیز می‌تواند در بیماران سرطانی در نظر گرفته شود.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت حمایت از این مطالعه تشکر می‌کنند. این مقاله مروری در جهت طرح مصوب (IR.MUMS.MEDICAL.REC.1401.709) دانشگاه علوم پزشکی مشهد است.

تعارض منافع

تعارض منافعی وجود ندارد.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49. [DOI: 10.3322/caac.21660] [PMID: 33538338]
2. Eke I, Makinde AY, Aryankalayil MJ, Ahmed MM, Coleman CN. Comprehensive molecular tumor profiling in radiation oncology: How it could be used for precision medicine. Cancer Lett. 2016;382(1):118-26. [DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.041] [PMID: 26828133]
3. Baassiri A, Nassar F, Mukherji D, Shamseddine A, Nasr R, Temraz S. Exosomal Non Coding RNA in LIQUID Biopsies as a Promising Biomarker for Colorectal Cancer. Int J Mol Sci. 2020;21(4):1398. [DOI: 10.3390/ijms21041398] [PMID: 32092975]
4. Senthebane DA, Rowe A, Thomford NE, Shipanga H, Munro D, Mazeedi M, et al. The Role of Tumor Microenvironment in Chemoresistance: To Survive, Keep Your Enemies Closer. Int J Mol Sci. 2017;18(7):1586. [DOI: 10.3390/ijms18071586] [PMID: 28754000]
5. Vasan N, Baselga J, Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. Nature. 2019;575(7782):299-309. [DOI: 10.1038/s41586-019-1730-1] [PMID: 31723286]
6. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004;116(2):281-97. [DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5] [PMID: 14744438]
7. Rahimi HR, Mojarrad M, Moghbeli M. MicroRNA-96: A therapeutic and diagnostic tumor marker. Iran J Basic Med Sci. 2022;25(1):3-13. [DOI: 10.22038/IJBMS.2021.59604.13226] [PMID: 35656454]
8. Pasquinelli AE. MicroRNAs and their targets: recognition, regulation and an emerging reciprocal relationship. Nature Reviews Genetics. 2012;13(4):271-82. [DOI: 10.1038/nrg3162] [PMID: 22411466]
9. Hamidi AA, Zangoue M, Kashani D, Zangouei AS, Rahimi HR, Abbaszadegan MR, et al. MicroRNA-217: a therapeutic and diagnostic tumor marker. Expert Rev Mol Diagn. 2022;22(1):61-76. [DOI: 10.1080/14737159.2022.2017284] [PMID: 34883033]
10. Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. Dev Biol. 2007;302(1):1-12. [DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.08.028] [PMID: 16989803]
11. Maharati A, Zanguei AS, Khalili-Tanha G, Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of tyrosine kinase inhibitors resistance in lung tumor cells. Cell Communication and Signaling. 2022;20(1):27. [DOI: 10.1186/s12964-022-00840-4] [PMID: 35264191]
12. Tang S, Li S, Liu T, He Y, Hu H, Zhu Y, et al. MicroRNAs: Emerging oncogenic and tumor-suppressive regulators, biomarkers and therapeutic targets in lung cancer. Cancer Letters. 2021;502:71-83. [DOI: 10.1016/j.canlet.2020.12.040] [PMID: 33453304]
13. Moghbeli M, Zangouei AS, Nasrpour Navaii Z, Taghehchian N. Molecular mechanisms of the microRNA-132 during tumor progressions. Cancer Cell Int. 2021;21(1):439. [DOI: 10.1186/s12935-021-02149-7] [PMID: 34419060]
14. Zangouei AS, Moghbeli M. MicroRNAs as the critical regulators of cisplatin resistance in gastric tumor cells. Genes Environ. 2021;43(1):21. [DOI: 10.1186/s41021-021-00192-4] [PMID: 34099061]
15. Müller S, Janke F, Dietz S, Sültmann H. Circulating micrornas as potential biomarkers for lung cancer. Recent Results Cancer Res. 2020;215:299-318. [DOI: 10.1007/978-3-030-26439-0_1] [PMID: 31605236]
16. Taghehchian N, Samsami Y, Maharati A, Zangouei AS, Boroumand-Noughabi S, Moghbeli M. Molecular biology of microRNA-342 during tumor progression and invasion. Pathol Res Pract. 2023;248:154672. [DOI: 10.1016/j.prp.2023.154672]
17. Mao L, Liu S, Hu L, Jia L, Wang H, Guo M, et al. miR-30 Family: A Promising Regulator in Development and Disease. Biomed Res Int. 2018;2018:9623412. [DOI: 10.1155/2018/9623412] [PMID: 30003109]
18. Yang SJ, Yang SY, Wang DD, Chen X, Shen HY, Zhang XH, et al. The miR-30 family: Versatile players in breast cancer. Tumour Biol. 2017;39(3):1010428317692204. [DOI: 10.1177/1010428317692204] [PMID: 28347244]
19. Zhang X, Dong S, Jia Q, Zhang A, Li Y, Zhu Y, et al. The microRNA in ventricular remodeling: the miR-30 family. Biosci Rep. 2019 Aug 2;39(8):BSR20190788. [DOI: 10.1042/BSR20190788] [PMID: 31320543]
20. Hershkovitz-Rokah O, Modai S, Pasmanik-Chor M, Toren A, Shomron N, Raanani P, et al. MiR-30e induces apoptosis and sensitizes K562 cells to imatinib treatment via regulation of the BCR-ABL protein. Cancer Lett. 2015;356(2):597-605. [DOI: 10.1016/j.canlet.2014.10.006] [PMID: 25305453]
21. Wang D, Zhu C, Zhang Y, Zheng Y, Ma F, Su L, et al. MicroRNA-30e-3p inhibits cell invasion and migration in clear cell renal cell carcinoma by targeting Snail1. Oncol Lett. 2017;13(4):2053-8.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

[DOI: 10.3892/ol.2017.5690] [PMID: 28454361]
22. Kwak SY, Kim BY, Ahn HJ, Yoo JO, Kim J, Bae IH, et al. Ionizing radiation-inducible miR-30e promotes glioma cell invasion through EGFR stabilization by directly targeting CBL-B. Febs j. 2015;282(8):1512-25. [DOI: 10.1111/febs.13238] [PMID: 25691332]
23. Liu MM, Li Z, Han XD, Shi JH, Tu DY, Song W, et al. MiR-30e inhibits tumor growth and chemoresistance via targeting IRS1 in Breast Cancer. Sci Rep. 2017;7(1):15929. [DOI: 10.1038/s41598-017-16175-x] [PMID: 29162879]
24. Zhuang L, Shou T, Li K, Gao CL, Duan LC, Fang LZ, et al. MicroRNA-30e-5p promotes cell growth by targeting PTPN13 and indicates poor survival and recurrence in lung adenocarcinoma. J Cell Mol Med. 2017;21(11):2852-62. [DOI: 10.1111/jcmm.13198] [PMID: 28653805]
25. Wang L, Ji XB, Wang LH, Xia ZK, Xie YX, Liu WJ, et al. MiRNA-30e downregulation increases cancer cell proliferation, invasion and tumor growth through targeting RPS6KB1. Aging (Albany NY). 2021;13(21):24037-49. [DOI: 10.18632/aging.203665]
26. Gu XJ, Li YJ, Wang F, Ye T. MiR-30e-3p inhibits gastric cancer development by negatively regulating THO complex 2 and PI3K/AKT/mTOR signaling. World J Gastrointest Oncol. 2022;14(11):2170-82. [DOI: 10.4251/wjgo.v14.i11.2170] [PMID: 36438699]
27. Jia H, Sun W, Li X, Xu W. Melatonin promotes apoptosis of thyroid cancer cells via regulating the signaling of microRNA-21 (miR-21) and microRNA-30e (miR-30e). Bioengineered. 2022;13(4):9588-601. [DOI: 10.1080/21655979.2022.2054206] [PMID: 35412442]
28. Zheng XM, Zhang P, Liu MH, Chen P, Zhang WB. MicroRNA-30e inhibits adhesion, migration, invasion and cell cycle progression of prostate cancer cells via inhibition of the activation of the MAPK signaling pathway by downregulating CHRM3. Int J Oncol. 2019;54(2):443-54. [DOI: 10.3892/ijo.2018.4647] [PMID: 30483762]
29. Feng G, Shi H, Li J, Yang Z, Fang R, Ye L, et al. MiR-30e suppresses proliferation of hepatoma cells via targeting prolyl 4-hydroxylase subunit alpha-1 (P4HA1) mRNA. Biochem Biophys Res Commun. 2016;472(3):516-22. [DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.03.008] [PMID: 26966067]
30. Liu Y, Xu Y, Ding L, Yu L, Zhang B, Wei D. LncRNA MEG3 suppressed the progression of ovarian cancer via sponging miR-30e-3p and regulating LAMA4 expression. Cancer Cell Int. 2020; 20:181. [DOI: 10.1186/s12935-020-01259-y] [PMID: 32489317]
31. Li W, Yang P, Zhong C, Shen X, Shi X, Li X. The circ-PITX1 promotes non-small cell lung cancer development via the miR-30e-5p/ITGA6 axis. Cell Cycle. 2022;21(3):304-21. [DOI: 10.1080/15384101.2021.2020041] [PMID: 35007184]
32. Laudato S, Patil N, Abba ML, Leupold JH, Benner A, Gaiser T, et al. P53-induced miR-30e-5p inhibits colorectal cancer invasion and metastasis by targeting ITGA6 and ITGB1. Int J Cancer. 2017;141(9):1879-90. [DOI: 10.1002/ijc.30854] [PMID: 28656629]
33. Wu H, Chen J, Li D, Liu X, Li L, Wang K. MicroRNA-30e Functions as a Tumor Suppressor in Cervical Carcinoma Cells through Targeting GALNT7. Transl Oncol. 2017;10(6):876-85. [DOI: 10.1016/j.tranon.2017.08.006] [PMID: 28926745]
34. Xie H, Yan T, Lu X, Du Y, Xu S, Kong Y, et al. GLDC mitigated by miR-30e regulates cell proliferation and tumor immune infiltration in TNBC. Front Immunol. 2022;13:1033367. [DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033367] [PMID: 36275705]
35. Liu K, Xie F, Gao A, Zhang R, Zhang L, Xiao Z, et al. SOX2 regulates multiple malignant processes of breast cancer development through the SOX2/miR-181a-5p, miR-30e-5p/TUSC3 axis. Mol Cancer. 2017;16(1):62. [DOI: 10.1186/s12943-017-0632-9] [PMID: 28288641]
36. Cui Y, Zhao L, Zhao S, Guo T, Li F, Li Z, et al. MicroRNA-30e inhibits proliferation and invasion of non-small cell lung cancer via targeting SOX9. Hum Cell. 2019;32(3):326-33. [DOI: 10.1007/s13577-018-0223-0] [PMID: 31079325]
37. Lin JH, Chen FN, Wu CX, Hu SQ, Ma J. Long non-coding RNA B4GALT1-Antisense RNA 1/microRNA-30e/SRY-box transcription factor 9 signaling axis contributes to non-small cell lung cancer cell growth. Oncol Lett. 2020;20(6):284. [DOI: 10.3892/ol.2020.12146] [PMID: 33014162]
38. Lu T, Wang R, Cai H, Cui Y. Long non-coding RNA DLEU2 promotes the progression of esophageal cancer through miR-30e-5p/E2F7 axis. Biomed Pharmacother. 2020;123:109650. [DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109650] [PMID: 31884338]
39. Ning ZQ, Lu HL, Chen C, Wang L, Cai W, Li Y, et al. MicroRNA-30e reduces cell growth and enhances drug sensitivity to gefitinib in lung carcinoma. Oncotarget. 2017;8(3):4572-81. [DOI: 10.18632/oncotarget.13944] [PMID: 27992364]
40. Han L, Huang C, Wang X, Tong D. The RNA-binding protein GRSF1 promotes hepatocarcinogenesis via competitively binding to YY1 mRNA with miR-30e-5p. J Exp Clin Cancer Res. 2022;41(1):181. [DOI: 10.1186/s13046-022-02392-4] [PMID: 34998399]
41. Sugihara H, Ishimoto T, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, et al. Identification of miR-30e* regulation of Bmi1 expression mediated by tumor-associated macrophages in gastrointestinal cancer. PLoS One. 2013;8(11):e81839. [DOI: 10.1371/journal.pone.0081839] [PMID: 24312366]
42. Ma YX, Zhang H, Li XH, Liu YH. MiR-30e-5p inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by target-ing USP22. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2018; 22(19):6342-9. [DOI: 10.26355/eurrev_201810_16045] [PMID: 30338802]
43. Dong W, Zhang H, Dai Y, Zhou Y, Luo Y, Zhao C, et al. circRNA circFAT1(e2) Elevates the Development of Non-Small-Cell Lung Cancer by Regulating miR-30e-5p and USP22. Biomed Res Int. 2021;2021:6653387. [DOI: 10.1155/2021/6653387] [PMID: 33884267]
44. Yang Y, Fan X, Ren Y, Wu K, Tian X, Wen F, et al. SOX2-Upregulated microRNA-30e Promotes the Progression of Esophageal Cancer via Regulation of the USP4/SMAD4/CK2 Axis. Mol Ther Nucleic Acids. 2021;23:200-14. [DOI: 10.1016/j.omtn.2020.10.027] [PMID: 33376627]
45. Shi J, Lv X, Zeng L, Li W, Zhong Y, Yuan J, et al. CircPVT1 promotes proliferation of lung squamous cell carcinoma by binding to miR-30d/e. J Exp Clin Cancer Res. 2021;40(1):193. [DOI: 10.1186/s13046-021-01976-w] [PMID: 34112238]
46. Ganapathy K, Ngo C, Andl T, Coppola D, Park J, Chakrabarti R. Anticancer function of microRNA-30e is mediated by negative regulation of HELLPAR, a noncoding macroRNA, and genes involved in ubiquitination and cell cycle progression in prostate cancer. Mol Oncol. 2022;16(16):2936-58. [DOI: 10.1002/1878-0261.13255] [PMID: 35612714]
47. Ota Y, Takahashi K, Otake S, Tamaki Y, Okada M, Aso K, et al. Extracellular vesicle-encapsulated miR-30e suppresses cholangiocarcinoma cell invasion and migration via inhibiting epithelial-mesenchymal transition. Oncotarget. 2018;9(23):16400-17. [DOI: 10.18632/oncotarget.24711] [PMID: 29662654]
48. Liang Z, Tang S, He R, Luo W, Qin S, Jiang H. The effect and mechanism of miR-30e-5p targeting SNAI1 to regulate epithelial-mesenchymal transition on pancreatic cancer. Bioengineered. 2022;13(4):8013-28. [DOI: 10.1080/21655979.2022.2050880] [PMID: 35300562]
49. Zhang S, Li G, Liu C, Lu S, Jing Q, Chen X, et al. miR-30e-5p represses angiogenesis and metastasis by directly targeting AEG-1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Sci. 2020;111(2):356-68. [DOI: 10.1111/cas.14259] [PMID: 31778279]
50. Ma Z, Chao F, Wang S, Song Z, Zhuo Z, Zhang J, et al. CTHRC1 affects malignant tumor cell behavior and is regulated by miR-30e-5p in human prostate cancer. Biochem Biophys Res Commun. 2020;525(2):418-24. [DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.02.098] [PMID: 32102754]
51. Dai H, Wang J, Huang Z, Zhang H, Wang X, Li Q, et al. LncRNA

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

OIP5-AS1 Promotes the Autophagy-Related Imatinib Resistance in Chronic Myeloid Leukemia Cells by Regulating miR-30e-5p/ATG12 Axis. Technol Cancer Res Treat. 2021;20: 15330338211052150. [DOI: 10.1177/15330338211052150] [PMID: 34723728]
52. Zhang YF, Li CS, Zhou Y, Lu XH. Propofol facilitates cisplatin sensitivity via lncRNA MALAT1/miR-30e/ATG5 axis through suppressing autophagy in gastric cancer. Life Sci. 2020;244:117280. [DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117280] [PMID: 31926239]
53. Gramantieri L, Pollutri D, Gagliardi M, Giovannini C, Quarta S, Ferracin M, et al. MiR-30e-3p Influences Tumor Phenotype through MDM2/TP53 Axis and Predicts Sorafenib Resistance in Hepatocellular Carcinoma. Cancer Res. 2020;80(8):1720-34. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0472] [PMID: 32015093]
54. Moghbeli M, Makhdoumi Y, Soltani Delgosha M, Aarabi A, Dadkhah E, Memar B, et al. ErbB1 and ErbB3 co-over expression as a prognostic factor in gastric cancer. Biol Res. 2019;52(1):2. [DOI: 10.1186/s40659-018-0208-1]
55. Navaei ZN, Khalili-Tanha G, Zangouei AS, Abbaszadegan MR, Moghbeli M. PI3K/AKT signaling pathway as a critical regulator of Cisplatin response in tumor cells. Oncol Res. 2021;29(4):235-50. [DOI: 10.32604/or.2022.025323] [PMID: 37303943]
56. Lewis TS, Shapiro PS, Ahn NG. Signal transduction through MAP kinase cascades. Adv Cancer Res. 1998;74:49-139. [DOI: 10.1016/s0065-230x(08)60765-4] [PMID: 9561267]
57. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):489-501. [DOI: 10.1038/nrc839] [PMID: 12094235]
58. Thien CB, Langdon WY. Cbl: many adaptations to regulate protein tyrosine kinases. Nat Rev Mol Cell Biol. 2001;2(4):294-307. [DOI: 10.1038/35067100] [PMID: 11283727]
59. Scharf JG, Braulke T. The role of the IGF axis in hepatocarcinogenesis. Horm Metab Res. 2003;35(11-12):685-93. [DOI: 10.1055/s-2004-814151] [PMID: 14710347]
60. Scharf JG, Dombrowski F, Ramadori G. The IGF axis and hepatocarcinogenesis. Mol Pathol. 2001;54(3):138-44. [DOI: 10.1136/mp.54.3.138] [PMID: 11376124]
61. Wang Z, Shen D, Parsons DW, Bardelli A, Sager J, Szabo S, et al. Mutational analysis of the tyrosine phosphatome in colorectal cancers. Science. 2004;304(5674):1164-6. [DOI: 10.1126/science.1096096] [PMID: 15155950]
62. Scrima M, De Marco C, De Vita F, Fabiani F, Franco R, Pirozzi G, et al. The nonreceptor-type tyrosine phosphatase PTPN13 is a tumor suppressor gene in non-small cell lung cancer. Am J Pathol. 2012;180(3):1202-14. [DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.11.038] [PMID: 22245727]
63. Han X, Xue L, Zhou L, Gong L, Zhu S, Yao L, et al. The role of PTPN13 in invasion and metastasis of lung squamous cell carcinoma. Exp Mol Pathol. 2013;95(3):270-5. [DOI: 10.1016/j.yexmp.2013.07.008] [PMID: 23906871]
64. Dromard M, Bompard G, Glondu-Lassis M, Puech C, Chalbos D, Freiss G. The putative tumor suppressor gene PTPN13/PTPL1 induces apoptosis through insulin receptor substrate-1 dephosphorylation. Cancer Res. 2007;67(14):6806-13. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0513] [PMID: 17638892]
65. Jiang BH. PI3K/AKT and mTOR/p70S6K1 signaling pathways in human cancer. Curr Cancer Drug Targets. 2013;13(3):233. [DOI: 10.2174/1568009611313030001] [PMID: 2362167]
66. Liu LZ, Zheng JZ, Wang XR, Jiang BH. Endothelial p70 S6 kinase 1 in regulating tumor angiogenesis. Cancer Res. 2008;68(19): 8183-8. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0819] [PMID: 18829578]
67. Tavares MR, Pavan IC, Amaral CL, Meneguello L, Luchessi AD, Simabuco FM. The S6K protein family in health and disease. Life Sci. 2015;131:1-10. [DOI: 10.1016/j.lfs.2015.03.001] [PMID: 25818187]
68. Fleckenstein DS, Dirks WG, Drexler HG, Quentmeier H. Tumor necrosis factor receptor-associated factor (TRAF) 4 is a new binding partner for the p70S6 serine/threonine kinase. Leuk Res. 2003;27(8):687-94. [DOI: 10.1016/s0145-2126(02)00325-9] [PMID: 12801526]
69. Francisco-Mangilet AG, Karlsson P, Kim MH, Eo HJ, Oh SA, Kim JH, et al. THO2, a core member of the THO/TREX complex, is required for microRNA production in Arabidopsis. Plant J. 2015;82(6):1018-29. [DOI: 10.1111/tpj.12874] [PMID: 25976549]
70. Steelman LS, Pohnert SC, Shelton JG, Franklin RA, Bertrand FE, McCubrey JA. JAK/STAT, Raf/MEK/ERK, PI3K/Akt and BCR-ABL in cell cycle progression and leukemogenesis. Leukemia. 2004;18(2):189-218. [DOI: 10.1038/sj.leu.2403241] [PMID: 14737178]
71. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000;96(10):3343-56. [PMID: 11071626]
72. Markus RP, Fernandes PA, Kinker GS, da Silveira Cruz-Machado S, Marçola M. Immune-pineal axis - acute inflammatory responses coordinate melatonin synthesis by pinealocytes and phagocytes. Br J Pharmacol. 2018;175(16):3239-50. [DOI: 10.1111/bph.14083] [PMID: 29105727]
73. Markus RP, Ferreira ZS, Fernandes PA, Cecon E. The immune-pineal axis: a shuttle between endocrine and paracrine melatonin sources. Neuroimmunomodulation. 2007;14(3-4):126-33. [DOI: 10.1159/000110635] [PMID: 18073503]
74. Carrillo-Vico A, Guerrero JM, Lardone PJ, Reiter RJ. A review of the multiple actions of melatonin on the immune system. Endocrine. 2005;27(2):189-200. [DOI: 10.1385/ENDO:27:2:189] [PMID: 16217132]
75. Ren DL, Li YJ, Hu BB, Wang H, Hu B. Melatonin regulates the rhythmic migration of neutrophils in live zebrafish. J Pineal Res. 2015;58(4):452-60. [DOI: 10.1111/jpi.12230] [PMID: 25763660]
76. Lotufo CM, Lopes C, Dubocovich ML, Farsky SH, Markus RP. Melatonin and N-acetylserotonin inhibit leukocyte rolling and adhesion to rat microcirculation. Eur J Pharmacol. 2001;430(2-3):351-57. [DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01369-3] [PMID: 11711054]
77. Wang N, Yao M, Xu J, Quan Y, Zhang K, Yang R, et al. Autocrine Activation of CHRM3 Promotes Prostate Cancer Growth and Castration Resistance via CaM/CaMKK-Mediated Phosphorylation of Akt. Clin Cancer Res. 2015;21(20):4676-85. [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3163] [PMID: 26071486]
78. Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. Nat Rev Cancer. 2009;9(8):537-49. [DOI: 10.1038/nrc2694] [PMID: 19629069]
79. Da Silva HB, Amaral EP, Nolasco EL, de Victo NC, Atique R, Jank CC, et al. Dissecting Major Signaling Pathways throughout the Development of Prostate Cancer. Prostate Cancer. 2013;2013: 920612. [DOI: 10.1155/2013/920612] [PMID: 23738079]
80. Canty EG, Kadler KE. Procollagen trafficking, processing and fibrillogenesis. J Cell Sci. 2005;118(Pt 7):1341-53. [DOI: 10.1242/jcs.01731] [PMID: 15788652]
81. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, Inman DR, White JG, Keely PJ. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. BMC Med. 2006;4(1):38. [DOI: 10.1186/1741-7015-4-38] [PMID: 17190588]
82. Bissell MJ, Hines WC. Why don't we get more cancer? A proposed role of the microenvironment in restraining cancer progression. Nat Med. 2011;17(3):320-9. [DOI: 10.1038/nm.2328] [PMID: 21383745]
83. Lu P, Weaver VM, Werb Z. The extracellular matrix: a dynamic niche in cancer progression. J Cell Biol. 2012;196(4):395-406. [DOI: 10.1083/jcb.201102147] [PMID: 22351925]
84. Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, the key enzymes of collagen biosynthesis. Matrix Biol. 2003;22(1):15-24. [DOI: 10.1016/s0945-053x(03)00006-4] [PMID: 12714038]
85. Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1,

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. J Biol Chem. 2013;288(15):10819-29. [DOI: 10.1016/j.jbc.2023.105144] [PMID: 23423382]
86. Li J, Ghazwani M, Zhang Y, Lu J, Li J, Fan J, et al. miR-122 regulates collagen production via targeting hepatic stellate cells and suppressing P4HA1 expression. J Hepatol. 2013;58(3):522-8. [DOI: 10.1016/j.jhep.2012.11.011] [PMID: 23178710]
87. Vainionpää N, Lehto VP, Tryggvason K, Virtanen I. Alpha4 chain laminins are widely expressed in renal cell carcinomas and have a de-adhesive function. Lab Invest. 2007;87(8):780-91. [DOI: 10.1038/labinvest.3700592] [PMID: 17533363]
88. Li Y, Guan B, Liu J, Zhang Z, He S, Zhan Y, et al. MicroRNA-200b is downregulated and suppresses metastasis by targeting LAMA4 in renal cell carcinoma. EBioMedicine. 2019;44:439-51. [DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.041] [PMID: 31130475]
89. Wragg JW, Finnity JP, Anderson JA, Ferguson HJ, Porfiri E, Bhatt RI, et al. MCAM and LAMA4 Are Highly Enriched in Tumor Blood Vessels of Renal Cell Carcinoma and Predict Patient Outcome. Cancer Res. 2016;76(8):2314-26. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1364] [PMID: 26921326]
90. Zangouei AS, Zangoue M, Taghehchian N, Zangooie A, Rahimi HR, Saburi E, et al. Cell cycle related long non-coding RNAs as the critical regulators of breast cancer progression and metastasis. Biol Res. 2023;56(1):1. [DOI: 10.1186/s40659-022-00411-4] [PMID: 36597150]
91. Maharati A, Moghbeli M. Long non-coding RNAs as the critical regulators of PI3K/AKT, TGF-beta, and MAPK signaling pathways during breast tumor progression. J Transl Med. 2023;21(1):556. [DOI: 10.1186/s12967-023-04434-7] [PMID: 37596669]
92. Rubenstein CS, Gard JMC, Wang M, McGrath JE, Ingabire N, Hinton JP, et al. Gene Editing of α6 Integrin Inhibits Muscle Invasive Networks and Increases Cell-Cell Biophysical Properties in Prostate Cancer. Cancer Res. 2019;79(18):4703-14. [DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0868] [PMID: 31337652]
93. Yuan J, Li P, Pan H, Li Y, Xu Q, Xu T, et al. miR-542-5p Attenuates Fibroblast Activation by Targeting Integrin α6 in Silica-Induced Pulmonary Fibrosis. Int J Mol Sci. 2018;19(12):3717. [DOI: 10.3390/ijms19123717] [PMID: 30467286]
94. Zhang HJ, Tao J, Sheng L, Hu X, Rong RM, Xu M, et al. Twist2 promotes kidney cancer cell proliferation and invasion by regulating ITGA6 and CD44 expression in the ECM-receptor interaction pathway. Onco Targets Ther. 2016;9:1801-12. [DOI: 10.2147/OTT.S96535] [PMID: 27099513]
95. Jeck WR, Sorrentino JA, Wang K, Slevin MK, Burd CE, Liu J, et al. Circular RNAs are abundant, conserved, and associated with ALU repeats. Rna. 2013;19(2):141-57. [DOI: 10.1261/rna.035667.112] [PMID: 23249747]
96. Suzuki H, Tsukahara T. A view of pre-mRNA splicing from RNase R resistant RNAs. Int J Mol Sci. 2014;15(6):9331-42. [DOI: 10.3390/ijms15069331] [PMID: 24865493]
97. Munkley J, Vodak D, Livermore KE, James K, Wilson BT, Knight B, et al. Glycosylation is an Androgen-Regulated Process Essential for Prostate Cancer Cell Viability. EBioMedicine. 2016;8:103-16. [DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.018] [PMID: 27428423]
98. Shan SW, Fang L, Shatseva T, Rutnam ZJ, Yang X, Du W, et al. Mature miR-17-5p and passenger miR-17-3p induce hepatocellular carcinoma by targeting PTEN, GalNT7 and vimentin in different signal pathways. J Cell Sci. 2013;126(Pt 6):1517-30. [DOI: 10.1242/jcs.122895] [PMID: 23418359]
99. Peng RQ, Wan HY, Li HF, Liu M, Li X, Tang H. MicroRNA-214 suppresses growth and invasiveness of cervical cancer cells by targeting UDP-N-acetyl-α-D-galactosamine:polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 7. J Biol Chem. 2012;287(17):14301-19. [DOI: 10.1074/jbc.M111.337642] [PMID: 22399294]
100. Lu Q, Xu L, Li C, Yuan Y, Huang S, Chen H. miR-214 inhibits invasion and migration via downregulating GALNT7 in esophageal squamous cell cancer. Tumour Biol. 2016;37(11):14605-614. [DOI: 10.1007/s13277-016-5320-7] [PMID: 27619677]
101. Maddocks ODK, Athineos D, Cheung EC, Lee P, Zhang T, van den Broek NJF, et al. Modulating the therapeutic response of tumours to dietary serine and glycine starvation. Nature. 2017;544(7650):372-6. [DOI: 10.1007/s13277-016-5320-7] [PMID: 27619677]
102. Liu R, Zeng LW, Gong R, Yuan F, Shu HB, Li S. mTORC1 activity regulates post-translational modifications of glycine decarboxylase to modulate glycine metabolism and tumorigenesis. Nat Commun. 2021;12(1):4227. [DOI: 10.1038/s41467-021-24321-3]
103. Zhang WC, Shyh-Chang N, Yang H, Rai A, Umashankar S, Ma S, et al. Glycine decarboxylase activity drives non-small cell lung cancer tumor-initiating cells and tumorigenesis. Cell. 2012;148(1-2):259-72. [DOI: 10.1016/j.cell.2011.11.050] [PMID: 22225612]
104. Li XL, Eishi Y, Bai YQ, Sakai H, Akiyama Y, Tani M, et al. Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma. Int J Oncol. 2004;24(2):257-63. [PMID: 14719100]
105. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell. 2007;131(5):861-72. [DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.019] [PMID: 18035408]
106. Fong H, Hohenstein KA, Donovan PJ. Regulation of self-renewal and pluripotency by Sox2 in human embryonic stem cells. Stem Cells. 2008;26(8):1931-8. [DOI: 10.1634/stemcells.2007-1002] [PMID: 18388306]
107. Santini R, Pietrobono S, Pandolfi S, Montagnani V, D'Amico M, Penachioni JY, et al. SOX2 regulates self-renewal and tumorigenicity of human melanoma-initiating cells. Oncogene. 2014;33(38):4697-708. [DOI: 10.1038/onc.2014.71] [PMID: 24681955]
108. Leis O, Eguiara A, Lopez-Arribillaga E, Alberdi MJ, Hernandez-Garcia S, Elorriaga K, et al. Sox2 expression in breast tumours and activation in breast cancer stem cells. Oncogene. 2012;31(11):1354-65. [DOI: 10.1038/onc.2011.338] [PMID: 21822303]
109. Basu-Roy U, Seo E, Ramanathapuram L, Rapp TB, Perry JA, Orkin SH, et al. Sox2 maintains self renewal of tumor-initiating cells in osteosarcomas. Oncogene. 2012;31(18):2270-82. [DOI: 10.1038/onc.2011.405] [PMID: 21927024]
110. Sun C, Sun L, Li Y, Kang X, Zhang S, Liu Y. Sox2 expression predicts poor survival of hepatocellular carcinoma patients and it promotes liver cancer cell invasion by activating Slug. Med Oncol. 2013;30(2):503. [DOI: 10.1007/s12032-013-0503-1] [PMID: 23430442]
111. Piva M, Domenici G, Iriondo O, Rábano M, Simões BM, Comaills V, et al. Sox2 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells. EMBO Mol Med. 2014;6(1):66-79. [DOI: 10.1002/emmm.201303411] [PMID: 24178749]
112. Mohorko E, Owen RL, Malojčić G, Brozzo MS, Aebi M, Glockshuber R. Structural basis of substrate specificity of human oligosaccharyl transferase subunit N33/Tusc3 and its role in regulating protein N-glycosylation. Structure. 2014;22(4):590-601. [DOI: 10.1016/j.str.2014.02.013] [PMID: 24685145]
113. Mohorko E, Glockshuber R, Aebi M. Oligosaccharyltransferase: the central enzyme of N-linked protein glycosylation. J Inherit Metab Dis. 2011;34(4):869-78. [DOI: 10.1007/s10545-011-9337-1] [PMID: 21614585]
114. Kratochvílová K, Horak P, Ešner M, Souček K, Pils D, Anees M, et al. Tumor suppressor candidate 3 (TUSC3) prevents the epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits tumor growth by modulating the endoplasmic reticulum stress response in ovarian cancer cells. Int J Cancer. 2015;137(6):1330-40. [DOI: 10.1002/ijc.29502] [PMID: 25735931]
115. Hetz C, Martinon F, Rodriguez D, Glimcher LH. The unfolded protein response: integrating stress signals through the stress sensor IRE1α. Physiol Rev. 2011;91(4):1219-43. [DOI: 10.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

1152/physrev.00001.2011] [PMID: 22013210]
116. Tremont A, Lu J, Cole JT. Endocrine Therapy for Early Breast Cancer: Updated Review. Ochsner J. 2017;17(4):405-11. [PMID: 29230126]
117. Westendorp B, Mokry M, Groot Koerkamp MJ, Holstege FC, Cuppen E, de Bruin A. E2F7 represses a network of oscillating cell cycle genes to control S-phase progression. Nucleic Acids Res. 2012;40(8):3511-23. [DOI: 10.1093/nar/gkr1203] [PMID: 22180533]
118. Mitxelena J, Apraiz A, Vallejo-Rodríguez J, Malumbres M, Zubiaga AM. E2F7 regulates transcription and maturation of multiple microRNAs to restrain cell proliferation. Nucleic Acids Research. 2016;44(12):5557-70. [DOI: 10.1093/nar/gkw146] [PMID: 26961310]
119. Ye YY, Mei JW, Xiang SS, Li HF, Ma Q, Song XL, et al. MicroRNA-30a-5p inhibits gallbladder cancer cell proliferation, migration and metastasis by targeting E2F7. Cell Death Dis. 2018;9(3):410. [DOI: 1038/s41419-018-0444-x] [PMID: 29540696]
120. Carvajal LA, Hamard PJ, Tonnessen C, Manfredi JJ. E2F7, a novel target, is up-regulated by p53 and mediates DNA damage-dependent transcriptional repression. Genes Dev. 2012;26(14): 1533-45. [DOI: 10.1101/gad.184911.111] [PMID: 22802528]
121. Salvatori B, Iosue I, Mangiavacchi A, Loddo G, Padula F, Chiaretti S, et al. The microRNA-26a target E2F7 sustains cell proliferation and inhibits monocytic differentiation of acute myeloid leukemia cells. Cell Death Dis. 2012;3(10):e413-e. [DOI: 10.1038/cddis.2012.151]
122. Mitxelena J, Apraiz A, Vallejo-Rodríguez J, García-Santisteban I, Fullaondo A, Alvarez-Fernández M, et al. An E2F7-dependent transcriptional program modulates DNA damage repair and genomic stability. Nucleic Acids Res. 2018;46(9):4546-59. [DOI: 10.1093/nar/gkz587] [PMID: 29590434]
123. Shah N, Sukumar S. The Hox genes and their roles in oncogenesis. Nat Rev Cancer. 2010;10(5):361-71. [DOI: 10.1038/nrc2826] [PMID: 20357775]
124. Gebauer F, Schwarzl T, Valcárcel J, Hentze MW. RNA-binding proteins in human genetic disease. Nat Rev Genet. 2021;22(3): 185-98. [DOI: 10.1038/s41576-020-00302-y] [PMID: 33235359]
125. Gerstberger S, Hafner M, Tuschl T. A census of human RNA-binding proteins. Nat Rev Genet. 2014;15(12):829-45. [DOI: 0.1038/nrg3813] [PMID: 25365966]
126. Bitaraf A, Razmara E, Bakhshinejad B, Yousefi H, Vatanmakanian M, Garshasbi M, et al. The oncogenic and tumor suppressive roles of RNA-binding proteins in human cancers. J Cell Physiol. 2021; 236(9):6200-24. [DOI: 10.1002/jcp.30311] [PMID: 33559213]
127. Vos PD, Leedman PJ, Filipovska A, Rackham O. Modulation of miRNA function by natural and synthetic RNA-binding proteins in cancer. Cell Mol Life Sci. 2019;76(19):3745-52. [DOI: 10.1007/s00018-019-03163-9] [PMID: 31165201]
128. Galante PA, Sandhu D, de Sousa Abreu R, Gradassi M, Slager N, Vogel C, et al. A comprehensive in silico expression analysis of RNA binding proteins in normal and tumor tissue: Identification of potential players in tumor formation. RNA Biol. 2009;6(4): 426-33. [DOI: 10.4161/rna.6.4.8841] [PMID: 1945849]
129. Wang J, Zhou L, Li Z, Zhang T, Liu W, Liu Z, et al. YY1 suppresses FEN1 over-expression and drug resistance in breast cancer. BMC Cancer. 2015;15:50. [DOI: 10.1186/s12885-015-1043-1]
130. Bonavida B, Kaufhold S. Prognostic significance of YY1 protein expression and mRNA levels by bioinformatics analysis in human cancers: a therapeutic target. Pharmacol Ther. 2015;150:149-68. [DOI: 10.1016/j.pharmthera.2015.01.011] [PMID: 25619146]
131. Shi J, Hao A, Zhang Q, Sui G. The role of YY1 in oncogenesis and its potential as a drug target in cancer therapies. Curr Cancer Drug Targets. 2015;15(2):145-57. [DOI: 10.2174/1568009615666150131124200] [PMID: 25817371]
132. Tang B, Tang F, Li B, Yuan S, Xu Q, Tomlinson S, et al. High USP22 expression indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Oncotarget. 2015;6(14):12654-67. [DOI: 10.18632/oncotarget.3705] [PMID: 25909224]
133. Zhao H, Tang H, Huang Q, Qiu B, Liu X, Fan D, et al. MiR-101 targets USP22 to inhibit the tumorigenesis of papillary thyroid carcinoma. Am J Cancer Res. 2016;6(11):2575-86. [PMID: 27904772]
134. Liu YL, Zheng J, Tang LJ, Han W, Wang JM, Liu DW, et al. The deubiquitinating enzyme activity of USP22 is necessary for regulating HeLa cell growth. Gene. 2015;572(1):49-56. [DOI: 10.1016/j.gene.2015.06.075] [PMID: 26143114]
135. D'Angiolella V, Donato V, Forrester FM, Jeong YT, Pellacani C, Kudo Y, et al. Cyclin F-mediated degradation of ribonucleotide reductase M2 controls genome integrity and DNA repair. Cell. 2012;149(5):1023-34. [DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.043] [PMID: 22632967]
136. Lin M, Wang ZW, Zhu X. FBXO45 is a potential therapeutic target for cancer therapy. Cell Death Discov. 2020;6:55. [DOI: 10.1038/s41420-020-0291-2]
137. Chen X, Sahasrabuddhe AA, Szankasi P, Chung F, Basrur V, Rangnekar VM, et al. Fbxo45-mediated degradation of the tumor-suppressor Par-4 regulates cancer cell survival. Cell Death Differ. 2014;21(10):1535-45. [DOI: 10.1038/cdd.2014.92] [PMID: 24992930]
138. Tejedor JR, Papasaikas P, Valcárcel J. Genome-wide identification of Fas/CD95 alternative splicing regulators reveals links with iron homeostasis. Mol Cell. 2015;57(1):23-38. [DOI: 10.1016/j.molcel.2014.10.029] [PMID: 25482508]
139. Hamidi AA, Khalili-Tanha G, Nasrpour Navaei Z, Moghbeli M. Long non-coding RNAs as the critical regulators of epithelial mesenchymal transition in colorectal tumor cells: an overview. Cancer Cell Int. 2022;22(1):71. [DOI: 10.1186/s12935-022-02501-5] [PMID: 35144601]
140. Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. Annu Rev Pathol. 2018;13:395-412. [DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854] [PMID: 29414248]
141. Cano A, Pérez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, et al. The transcription factor snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. Nat Cell Biol. 2000;2(2):76-83. [DOI: 10.1038/35000025] [PMID: 10655586]
142. Yang J, Mani SA, Donaher JL, Ramaswamy S, Itzykson RA, Come C, et al. Twist, a master regulator of morphogenesis, plays an essential role in tumor metastasis. Cell. 2004;117(7):927-39. [DOI: 10.1016/j.cell.2004.06.006] [PMID: 15210113]
143. Comijn J, Berx G, Vermassen P, Verschueren K, van Grunsven L, Bruyneel E, et al. The two-handed E box binding zinc finger protein SIP1 downregulates E-cadherin and induces invasion. Mol Cell. 2001;7(6):1267-78. [DOI: 10.1016/s1097-2765(01)00260-x] [PMID: 11430829]
144. Hemavathy K, Ashraf SI, Ip YT. Snail/slug family of repressors: slowly going into the fast lane of development and cancer. Gene. 2000;257(1):1-12. [DOI: 10.1016/s0378-1119(00)00371-1] [PMID: 11054563]
145. Ohkubo T, Ozawa M. The transcription factor Snail downregulates the tight junction components independently of E-cadherin downregulation. J Cell Sci. 2004;117(Pt 9):1675-85. [DOI: 10.1242/jcs.01004] [PMID: 15075229]
146. Rosivatz E, Becker I, Specht K, Fricke E, Luber B, Busch R, et al. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer. Am J Pathol. 2002;161(5):1881-91. [DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64464-1] [PMID: 12414534]
147. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF-beta-induced epithelial to mesenchymal transition. Cell Res. 2009;19(2):156-72. [DOI: 10.1038/cr.2009.5] [PMID: 19153598]
148. Huang CK, Aihara A, Iwagami Y, Yu T, Carlson R, Koga H, et al. Expression of transforming growth factor β1 promotes cholangiocarcinoma development and progression. Cancer Lett. 2016;380(1):153-62. [DOI: 10.1016/j.canlet.2016.05.038] [PMID: 27364974]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]

149. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature. 2000;407(6801):249-57. [DOI: 10.1038/35025220] [PMID: 11001068]
150. Loizzi V, Del Vecchio V, Gargano G, De Liso M, Kardashi A, Naglieri E, et al. Biological pathways involved in tumor angiogenesis and bevacizumab based anti-angiogenic therapy with special references to ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2017;18(9):1967. [DOI: 10.3390/ijms18091967] [PMID: 28906427]
151. Chen YL, Wang TH, Hsu HC, Yuan RH, Jeng YM. Overexpression of CTHRC1 in hepatocellular carcinoma promotes tumor invasion and predicts poor prognosis. PLoS One. 2013;8(7):e70324. [DOI: 10.1371/journal.pone.0070324] [PMID: 23922981]
152. Kim HC, Kim YS, Oh HW, Kim K, Oh SS, Kim JT, et al. Collagen triple helix repeat containing 1 (CTHRC1) acts via ERK-dependent induction of MMP9 to promote invasion of colorectal cancer cells. Oncotarget. 2014;5(2):519-29. [DOI: 0.18632/oncotarget.1714] [PMID: 24504172]
153. Massimino M, Stella S, Tirrò E, Romano C, Pennisi MS, Puma A, et al. Non ABL-directed inhibitors as alternative treatment strategies for chronic myeloid leukemia. Mol Cancer. 2018; 17(1):56. [DOI: 10.1186/s12943-018-0805-1]
154. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and Resistance to BCR-ABL1-Targeted Therapies. Cancer Cell. 2020;37(4):530-42. [DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.006] [PMID: 32289275]
155. Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. Blood. 2017;129(12):1595-606. [DOI: 10.1182/blood-2016-09-696013] [PMID: 28159740]
156. Pei G, Luo M, Ni X, Wu J, Wang S, Ma Y, et al. Autophagy Facilitates Metadherin-Induced Chemotherapy Resistance Through the AMPK/ATG5 Pathway in Gastric Cancer. Cell Physiol Biochem. 2018;46(2):847-59. [DOI: 10.1159/000488742] [PMID: 29635244]
157. Liu PF, Hsu CJ, Tsai WL, Cheng JS, Chen JJ, Huang IF, et al. Ablation of ATG4B Suppressed Autophagy and Activated AMPK for Cell Cycle Arrest in Cancer Cells. Cell Physiol Biochem. 2017;44(2):728-40. [DOI: 10.1159/000485286] [PMID: 29169176]
158. Levy JM, Towers CG, Thorburn A. Targeting autophagy in cancer. Nat Rev Cancer. 2017;17(9):528-42. [DOI: 10.1038/nrc.2017.53] [PMID: 28751651]
159. Mizushima N, Ohsumi Y, Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. Cell Struct Funct. 2002;27(6):421-9. [DOI: 10.1247/csf.27.421] [PMID: 12576635]
160. Miao Y, Zhang Y, Wan H, Chen L, Wang F. GABA-receptor agonist, propofol inhibits invasion of colon carcinoma cells. Biomed Pharmacother. 2010;64(9):583-8. [DOI: 10.1016/j.biopha.2010.03.006] [PMID: 20888181]
161. Ou W, Lv J, Zou X, Yao Y, Wu J, Yang J, et al. Propofol inhibits hepatocellular carcinoma growth and invasion through the HMGA2-mediated Wnt/β-catenin pathway. Exp Ther Med. 2017;13(5):2501-6. [DOI: 10.3892/etm.2017.4253] [PMID: 28565871]
162. Jiang S, Liu Y, Huang L, Zhang F, Kang R. Effects of propofol on cancer development and chemotherapy: Potential mechanisms. Eur J Pharmacol. 2018;831:46-51. [DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.009] [PMID: 29654781]
163. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. Cell. 2017;169(7):1327-1341.e23. [DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.046] [PMID: 28622513]
164. Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, Iwamoto T, Kato S, Miyazono K. Modulation of microRNA processing by p53. Nature. 2009;460(7254):529-33. [DOI: 10.1038/nature08199] [PMID: 19626115]
165. Fornari F, Milazzo M, Chieco P, Negrini M, Marasco E, Capranico G, et al. In hepatocellular carcinoma miR-519d is up-regulated by p53 and DNA hypomethylation and targets CDKN1A/p21, PTEN, AKT3 and TIMP2. J Pathol. 2012; 227(3):275-85. [DOI: 10.1002/path.3995] [PMID: 22262409]
166. Fornari F, Milazzo M, Galassi M, Callegari E, Veronese A, Miyaaki H, et al. p53/mdm2 feedback loop sustains miR-221 expression and dictates the response to anticancer treatments in hepatocellular carcinoma. Mol Cancer Res. 2014;12(2):203-16. [DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-13-0312-T] [PMID: 24324033]
167. Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, Spector Y, Rosenfeld N, Moskovits N, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis. Mol Cell. 2007; 26(5):731-43. [DOI: 10.1016/j.molcel.2007.05.017] [PMID: 17540598]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2025-01-30]