مکانیسم تنظیم میکرو RNAها و عمل آنها در بروز و درمان سرطان

عاطفه زمانی

دانشجوی کارشناسی ارشد، موسسه غیرانتفاعی نوردانش میمه

چکیده

زمینه و هدف: علی رغم تمام تلاش‌ها فعالیت‌ها و مطالعات انجام شده در تشخیص و درمان سرطان، هنوز این بیماری سالیانه تلفات زیادی دارد. سرطان یک بیماری چندفاکتوری می‌باشد که در بروز آن عوامل ژنتیکی و محیطی دخیل هستند. میکروRNAها (میکروریبونوکلئیک-اسیدها) گروهی از RNA های غیرکدکننده هستند که در طول تکامل حفظ شده‌اند.

miRNA ها نیز مانند mRNA ها توسط آنزیم RNA پلی‌مرازII رونویسی می‌شوند و پس از مکانیسم کلاهک‌گذاری و اضافه شدن دم‌پلی A, (Pre-miRNA) حاصل می‌شود که توسط دو واکنش متوالی برشی, miRNA بالغ بوجود می‌آید و از طریق اتصال به 3'UTR, mRNAژن مورد نظر بر روی آن اثر می‌گذارد.

روش‌کار: برای بررسی از مقالاتی که در پایگاههایی چون pubmed, Google ,... Scholar آورده شدند برای پژوهش حاضر استفاده کردیم.

یافته‌ها و بحث: میکروRNAها قادرند بیان ژن را پس از رونویسی تغییر دهند که این عمل را در اکثر موارد از دو طریق تجزیه و یا مهار ترجمه mRNA ژن هدف, انجام می‌دهد. MIR ها در سرطان های مختلف می‌توانند نقش آنکوژن‌ها و ژن‌های مهار کننده تومور (تومور ساپرسورها) را داشته باشند و همچنین در چرخه سلولی, مرگ سلولی, آپوپتوز, تمایز و تکثیر سلول و مقاومت دارویی نقش دارند و می‌توانند باعث توقف یا پیشرفت سرطان شوند. از این‌رو بعنوان مارکرهای زیستی برای تشخیص و درمان سرطان ها قابل استفاده هستند.

نتیجه‌گیری: بیان MIR ها در سرطان های مختلف کاهش و یا افزایش می‌یابد، که در بیشتر موارد افزایش بیان یک MIR باعث کاهش بیان ژن هدفش می‌شود و بالعکس. از این‌رو مطالعات بیشتر در مورد این گروه بزرگ از میکرو RNA ها حایز اهمیت و قابل بررسی است.

کلیدواژه: microRNA، سرطان، انکوژن، بیان ژن

مقدمه

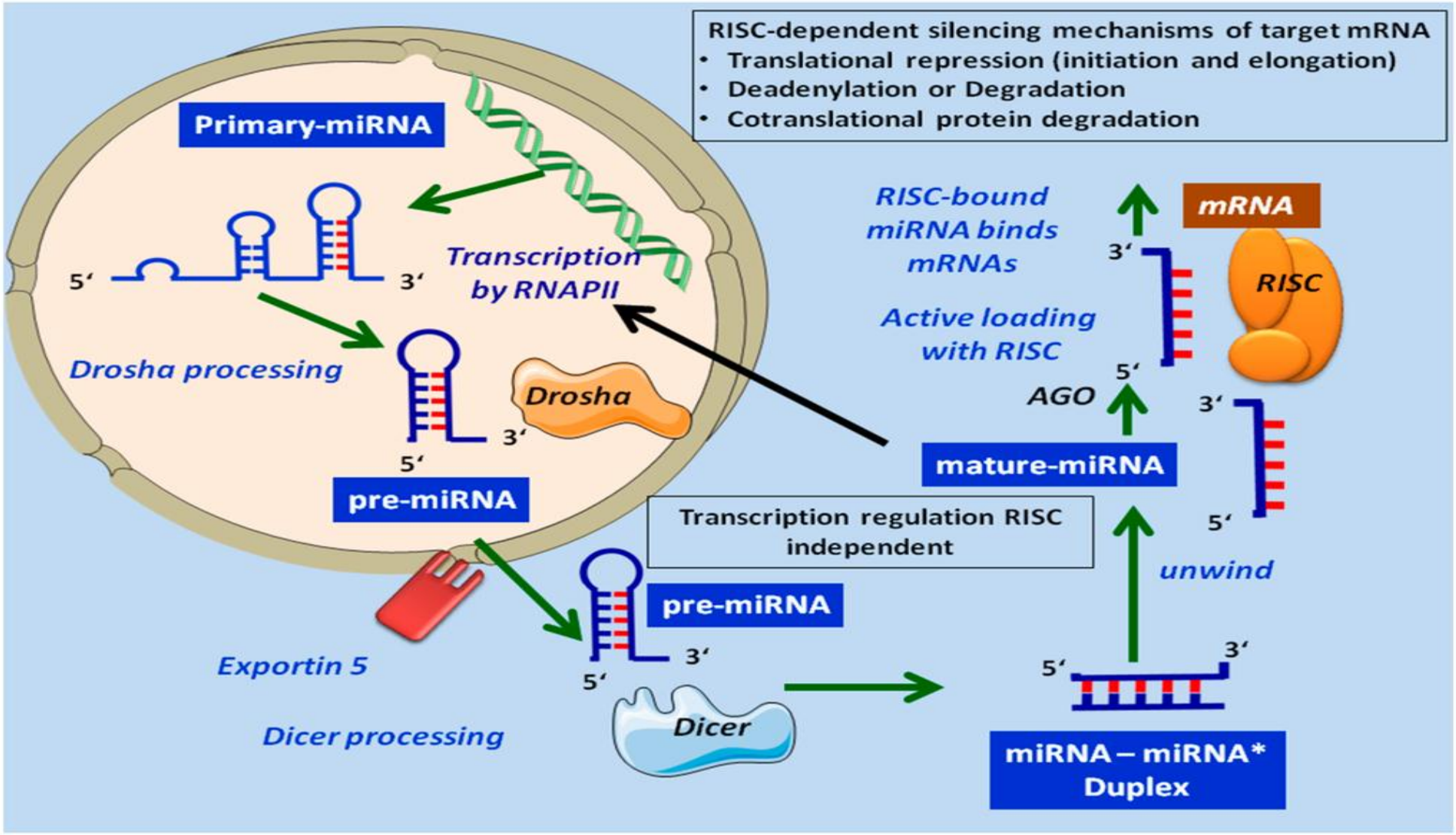
از زمان کشف اولین مولکول میکروRNA تا به امروز حدود ۲۰ سال می گذرد و تحقیقات در این زمینه رشد قابل ملاحظه ای داشته است. میکروریبونوکلئیک اسیدها (میکرو RNA)، ریبونوکلئیک اسیدهای غیرکدکننده ای هستند که از نظر تکاملی محافظت شده می باشند (۲۴). miRNA (micro RNA)، به عنوان تنظیم کننده بیان ژن در سال ۱۹۹۳ شناخته شد که در ابتدا در کرم نماتود کشف و مورد بحث و بررسی قرار گرفت و Lin-4 نامگذاری شد. دومین میکرو RNAبه نام let-7 در همان کرم نامگذاری گردید (۱). پس از آن با مشخص شدن حضور گسترده میکرو RNA ها در میان سایر موجودات یوکاریوت، علاقه به بررسی این مکانیسم های تنظیمی افزایش پیدا کرد. میکرو RNA ها دارای طولی برابر ۲۵-۱۸ نوکلئوتید می باشند که بیان ژن ها را پس از رونویسی از طریق تجزیه mRNAیا مهار ترجمه ی آن ها، کنترل می کنند (۱۵). در سالهای اخیر انواع متفاوتی از RNAها شناسایی شده است. گروه بزرگی از RNA ها، مانند tRNA، rRNA، snRNA، snoRNA، siRNAو miRNA، از جمله مولکول های کارکردی هستند که در گروهRNA های غیرکدکننده (ncRNAs) قرار می گیرند (۲۶).

مسیرهای زیادی برای تنظیم بیان ژن شناسایی شده اند که با واسطه ncRNA کوچک صورت می گیرند، مانند مسیرهای مربوط به خاموشی ژن، متیلاسیون DNA، رونویسی ژن و مسیر تداخلی RNA(RNAi) (۱۸). miRNA ها به دلیل ساختار کوچک و ویژه خود از پایداری بالایی در شرایط مختلف محیطی برخوردار بوده و در برابر انجماد و ذوب مکرر، مقاومتر از سایر انواع RNA است و برخلاف پروتئین ها، PHاسیدی و قلیایی و رقت های مختلف نمکی را بخوبی تحمل می کنند. به همین دلیل می توان آنها را به عنوان یک نشانگر زیستی ایده آل مطرح کرد. میکرو RNAها دارای نقش کلیدی در بسیاری از فرایندهای بیولوژیکی شامل، تکوین، تکثیر، تمایز سلولی، آپتتوز، بقاء و مهاجرت هستند و در کنار متیلاسیون DNAو استیلاسیون هیستون ها به عنوان مکانیسم های اپی ژنتیکی معرفی شده اند و در تنظیم بیان ژن ها نقش مهمی دارند (۲۴). نقش تنظیم کنندگی ژن میکرو RNAها اکنون بخوبی شناسایی شده است و عملکرد میکرو RNAها را برای تکوین سیستم های فیزیولوژیکی مختلف و حفظ پایداری سلولی و عملکرد طبیعی آن ها ضروری می دانند. امروزه موضوع بررسی میکرو RNA ها و شناسایی بیان و عملکرد آن ها در طیف گسترده ای از بیماری های انسان شامل انواع مختلف سرطان، عفونت، التهاب های مزمن و بیماری های خودایمنی مورد توجه قرار گرفته است. میکرو RNAها می توانند به عنوان انکوژن و یا مهارکننده تومور از طریق مهار بیان ژن های هدف وابسته به سرطان عمل کنند (۱۴).

miRNA ها در کنترل فرایندهای اساسی فیزیولوژیک و پاتولوژیک سلولی شرکت می کنند (۱۲). بیان miRNAهای تومور ساپرسور در انواع سرطان ها کاهش می یابد، که نتیجه آن افزایش رشد، تکثیر و متاستاز تومور می باشد، بنابراین بازگردانی بیان miRNAهای تومور ساپرسور در سلولهای سرطانی می تواند یک گزینه ی درمانی مناسب برای درمان سرطان باشد که تاکنون مطالعات زیادی در این زمینه صورت گرفته است (۱۳). تا کنون بیش از ۲۵۰۰ microRNAانسانی شناخته شده است (۱۴). میکرو RNAها با هدف قرار دادن mRNA ژن های هدف، باعث خاموشی ژن ها می گردند (۶). با افزایش شواهدی دال بر عملکرد تنظیم کنندگی microRNAها در سیستم های متعدد بیولوژیکی، ارزش این مولکول ها به عنوان بیومارکرهای تشخیصی و درمانی در بیماریهای مختلف از جمله سرطان، روز به روز افزایش می یابد (۱۶). بیشترین کاربرد miRNAدر زمینه اهداف درمانی و بیومارکرهای تشخیصی بوده است (۱۴). هدف از این مقاله مروری بر نقش و مکانیسم عمل میکروRNAها در تشخیص سرطان به منظور شناسایی و درمن زودهنگام بیمران سرطانی و جلوگیری از رویه های سخت درمانی می باشد.

بیوژنز میکرو RNAها:

بیوژنز microRNAها در هسته وسیتوپلاسم صورت می گیرد. ابتدا در هسته RNA polymerase II از روی ژن های کد کننده پروتئین pri-miRNA ها را رونویسی می کند. Pri-miRNA ها ساختار سنجاق سری (stem-loop)دارند که دارای دم pOly A در انتهای ´3 و کلاهک CAPدر انتهای ´5خود می باشند، pri-miRNA ها توسط یک کمپلکس که حاوی آنزیم RNAse III مخصوص برش RNAدو رشته ای بنام Droshaو پروتئین متصل شونده به RNAدورشته ای DGCR8می باشد، به pre-miRNAتبدیل می شوند، pre-miRNA ها بوسیله Exportin5 به سیتوپلاسم منتقل می شوند. در سیتوپلاسم بوسیله کمپلکس Dicer/TRBP بر روی pre-miRNA ها پردازش نهایی انجام می گیرد .عمل Dicer منجر به ایجاد RNAهای دورشته ای به طول ۲۴-۱۸ نوکلئوتید می گردد که شامل یک رشته رهبر (guide strand) و یک رشته پیرو (passenger strand)می باشد. رشته پیرو تخریب می شود، رشته رهبر با اتصال به پروتئین های آرگونات کمپلکس القاکننده خاموشی (miRISC) miRNA را ایجاد می کند، این کمپلکس مکمل سر 3'UTRاز mRNAهدف می باشد، در صورتی که توالی miRNA با mRNA هدف کاملا مکمل باشد و اتصال کامل صورت گیرد، باعث تخریب mRNAهدف می گردد، و اگر اتصال بین iRNA و mRNA ناقص باشد باعث مهار ترجمه می گردد، بنابراین هر miRNA می تواند چندین mRNAرا هدف قرار دهد (۲۲،۲۷).



شکل (۱) مراحل بیوژنز miRNA را نشان می دهد.

شناسایی مولکولهای هدف میکرو RNA:

یکی از مهمترین مباحث مربوط به میکرو RNAشناسایی مولکولهای هدف می باشد. ایجاد تعداد کمی جفت باز مکمل برای برهمکنش عملکردی بین میکرو RNAو توالی مولکول هدف ضروری است. در اغلب موارد، ایجاد جفت باز مکمل در ۷-۶ نوکلئوتید صورت میگیرد که معمولاً شامل نوکلئوتیدهای ۲ تا ۹ از انتهای 5'میکرو RNAهستند و به این ناحیه "seed" می گویند. بقیه بازهای میکرو RNAظرفیت جفت شدن محدودی با توالی های 3'UTR مجاور جایگاه seedنشان می دهند و همین اتصالات گذرا به میکرو RNAاجازه اتصال به چندین جایگاه درونی در یک 3'UTR را می دهد. mRNAهایی که بطور ترجیحی با ۸-۷ نوکلئوتید از توالی seedجفت می شوند، براساس معیارهایی مثل حفاظت شده بودن تکاملی توالی هدف و پایداری ترمودینامیکی برهمکنش های صورت گرفته بین مابقی بازهای میکرو RNAو توالی های دو طرف آن در 3'UTRطبقه بندی می شوند.

در نوع دیگری از جفت شدن میکرو mRNA:RNA هدف جفت شدن ناقص در ناحیه seed-5'صورت می گیرد، اما از طریق جفت شدن یک باز اضافی در انتهای '۳ میکرو RNA جبران می شود (۲۹). از روشهای محاسبه ای متفاوتی برای پیش بینی جایگاه های هدف میکرو RNA استفاده می شود که شامل الگوریتم های کامپیوتری است اما چون جفت شدگی با توالی هدف به صورت ناقص و محدود است، پیش بینی دقیق جایگاه هدف میکرو RNA هنوز دشوار است. مطالعات بیوانفورماتیکی و نرم افزا رهای متعددی، به منظور تشخیص هدفهای میکرو RNAاز روی توالی seedبکار رفته اند. برای مثال ۱۰۰۰ ژن میکرو RNAبرای ۱ درصد ژنوم انسان تخمین زده شده است و این احتمال وجود دارد که بیش از یک سوم ژنوم انسان توسط میکرو RNA تنظیم شود (۲،۹،۱۰،۱۶،۱۷،۱۹،۱۵) . یکی از الگوریتم های پیش بینی کننده مولکول هدف، بر مبنای جفت شدگی و حفاظت شده بودن توالی میکرو seed –RNA در 3’UTR های گونه های متفاوت طراحی می شود (۳۱).

miRNA و سرطان:

همه سرطان ها از رشد غیرقابل کنترل سلولها و خروج سلولها از مسیرهای درست تنظیمی، تکثیری و تمایزی منشاء می گیرند. فرار کردن از مرگ سلولی یا آپوپتوز، جهش در پرتو انکوژن ها و ایجاد انکوژن ها و جهش در تومور ساپرسور ژن ها، همگی از علل ایجاد سرطان می باشند.برهمکنش میکرو RNAها با ژن های هدف، نقش آن ها را در رشد، مرگ سلولی، تمایز و تکثیر سلولی مشخص کرده و عملکرد مستقیم میکرو RNAرا در سرطان تایید می کند (۲۸). پس از پیدایش میکرو RNAها در پستانداران و مطالعاتی که در مورد نقش این مولکول ها در سرطان انجام گرفت، دو موضوع مهم به اثبات رسید، نخست اینکه miRNAها در سرطان، بیان متفاوتی دارند و دوم تغییر بیان miRNAها در هر نوع تومور، علائم خاصی را در هر فرد ایجاد می کند. همانطور که ذکر شد، با توجه به نوع تغییر بیان miRNAها در سلولهای سرطانی، آن ها را به دو گروه انکوژنیک و مهارکننده تومور یا تومور ساپرسور، تقسیم بندی کردند.

بیان miRNAهای انکوژن در سلولهای توموری افزایش می یابد و در مقابل بیان miRNA های تومور ساپرسور در سلولهای سرطانی کاهش می یابد (۱۲). علت تنظیم نادرست miRNA ها در بافت های توموری می تواند در نتیجه ی جهش، تغییرات اپی ژنتیک، حذف ژنومی یا تغییر در پردازش miRNAباشد. در نهایت بیان نادرست و بیجا miRNAو یا سرکوب یک miRNAمی تواند باعث تومورزایی و یا پیشرفت تومور شود. استفاده از میکرو RNAبرای طبقه بندی تومور به مراتب مناسب تر از mRNAمی باشد، که این مسئله به دلیل جفت شدگی ناقص بین miRNAو mRNAهای هدف است.

به همین دلیل ریزسنج های میکرو RNAمی توانند بیان چندصد ژن و در نتیجه مسیرهای متعدد را در یک نمونه شناسایی کنند، در صورتی که تنها به مقادیر کمی از RNAکل نیاز دارند (۷).

برخی از انواع میکرو RNAبه عنوان انکوژن و یا مهارکننده تومور عمل می کنند که انکومیر (oncomir) نامیده می شوند. انکومیرها در سرطان های مختلفی حضور دارند و اغلب در مناطقی از ژنوم که دچار حذف شدگی، مضاعف شدگی و یا جهش شده اند، یافت شده اند (۳۲).

نوع سرطان	بیان کاهش یافته	بیان افزایش یافته
مثانه	miR-29c, miR-26a, miR-30c, miR-30e-5p, miR-145, miR-30a-3p, miR-133a/b, miR-195, miR125b, miR-199a	miR-17, miR-23a,b, miR-26b, miR-103-1, miR-185, miR-203 , miR-205, miR-221, miR-223
ریه	let-7, miR-34 family, miR-143, miR-145, miR-124a	miR-17-92 cluster, miR-21, miR-155, miR-191, miR-205, miR-210
تیروئید	miR-30d, miR-125b, miR-26a ,miR-30a-5p	miR-146b, miR-221, miR-222, miR-181b, miR-155, miR- 197 , miR-224, miR-346
تخمدان	miR-199a, miR-140, miR-145, miR-125a,b, let7	miR-200a/b/c, miR-141, miR-18a, miR-93, miR-429
سینه	miR-205, miR-143, miR-145, miR10b, miR-125a/b, miR-155, miR17-5p, miR-27b, miR-9-3, miR-31, miR-34 family, let-7	miR-21, miR-22, miR-23, miR-29b-2, miR-96, miR-155, miR-191, miR-181,miR-182, miR-27a, miR-210
مری	miR-203, miR-205	miR-194, miR-192, miR-200c, miR-21
پروستات	miR-128a, miR-101, miR-125a/b, miR-15a,miR-16-1, miR-143, miR-145, miR-23a/b, miR-200 , miR-330, miR-331	let-7d, miR-195, miR-203, miR-21, miR-181, miR-106, miR-363, miR-221
کلورکتال	miR-143, miR-145, let-7, miR30 -3p, miR-124a, miR-129, miR133 b, miR328	miR-18, miR-224, miR-10a, miR-17-92 cluster, miR-21, miR-24-1, miR29b-2, miR-31, miR-96, miR-135b, miR-183
لوسمی لنفوستیتیک مزمن	miR-15a, miR16-1, miR-29, miR143, miR-45, miR-30d, let-7a, miR-181a/b, miR-223, miR-92, miR-150	miR-21, miR-23b, miR-24-1, miR-146, miR-155, miR-106b , miR-195, miR-221, miR-222

جدول ۱: برخی میکروRNA های درگیر در سرطان های متفاوت انسانی با سطوح بیانی تغییریافته

استفاده از microRNAدر درمان سرطان:

اختلال در بیان microRNAبا حالت های پاتولوژی خاص و پاسخ به درمان ها در انواع تومور ها همراهی نشان داده شده اند. اخیرا در درمان سرطان ها از خود microRNAها یا AMO (anti-microRNA antisense oligodeoxyribonocleotide) به تنهایی یا به همراه با داروها، شیمی درمانی ها و رادیوتراپی استفاده شده است (۸).

بطور کلی از طریق مهار microRNAهای انکوژنی و یا برش آن ها توسط microRNAهای مصنوعی جفت شونده با mRNA، القای microRNAهای مصنوعی جفت شونده با mRNA، القای microRNAهای مهارکننده تومور و کم کردن بیان microRNAتوسط عوامل اپی ژنتیکی مثل متیلاسیون پروموتوری، می توان مانع از پیشروی سرطان شد. از اولیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس که با microRNAها جفت می شوند می توان به منظور کاهش بیان microRNA استفاده کرد مثل Antagomirکه از این نوع می باشد (۴).

از مزایای استفاده از miRNAها به عنوان اهداف درمانی در سرطان این است که یک miRNA می تواند چندین mRNAرا هدف خود قرار دهد و از طرفی یک mRNA، هدف چندین miRNAقرار می گیرد.

دو روش برای تنظیم بیان miRNAها در سرطان وجود دارد، روش نخست، مهار بیان miRNAهای انکوژن با استفاده از syntetic anti-miRNAs یا miRNA antagonists و یا Locked nucleic acids (LANs) ، برای مثال استفاده از اولیگونوکلئوتیدهای آنتی سنس (Antisense) که توالی آنها مکمل miRNA انکوژن بالغ درون بدن می باشد (۲۰). روش دوم در مورد miRNA های تومور ساپرسور انجام می گیرد که در سرطان های مختلف کاهش بیان پیدا می کنند، در این مورد درمان با بازگرداندن بیان این miRNAها به حالت نرمال انجام می گیرد، برای این منظور از روش miRNA replacement therapyاستفاده می شود (۱۳).

روش های درمانی با میکروRNA:

در اینجا به دو روش درمانی اشاره می کنیم:

۱-استفاده از microRNA mimic: در این روش از icroRNA که نقش tsmicroRNA را دارد معمولا به صورت دو رشته ای که محصول Dicerاست به داخل سلول انتقال می دهند .مثل روش های دیگر هم در in vitro و in vivoاستفاده شده است .در سال 2010 نانو ذره LPHکه به یک آنتی بادی تک رشته ای ضد توموری همراه شد، توانست به صورت هدف دار mir-34a را به سلول های ملانوما انتقال دهد (۱۳).

۲- استفاده از ژن پیش ساز مربوط به microRNA: در این روش ژن مربوط به microRNA را در یک وکتور بیان که می تواند ویروسی یا پلاسمید باشد وارد می کنند در طر احی وکتور مسا ئلی مانند پروموتور ، طول قطعه ژنی مد نظر قرار می دهند (۳۰) .از لنتی ویرال ها و آدنوویرال ها هم برای سلول های تمایز یافته که تقسیم نمی شوند و هم برای سلول های در حال تقسیم استفاده می کنند .ولی آدنوویرال ها چون د اخل ژنوم وارد نمی شوند، در سلول های در حال تقسیم رفته رفته محو می شوند (۲۵). مشکل اصلی استفاده از وکتورهای بیان در in vivo این است که سیستم ایمنی میزبان اکثرا آن ها را حذف می کند (۳۰). در یک آزمایشی که در آن با بالا بردن بیان K-ras در موش به صورت شرطی سرطان ریه ایجاد کرده بودند معلوم شد که تزریق داخل بینی آدنوویروسی بیان کننده let-7aتوموزایی را کاهش می دهد (۲۳).

روش جمع آوری داده ها:

به منظور بررسی و تحقیق در مورد میکروRNA ها و عملکرد آنها در سرطان، روی مطالعاتی که تاکنون در این زمینه انجام گرفته اند و به نتیجه رسیده اند، تمرکز کردیم، و از مقالاتی که در پایگاههایی چون springer, pubmed,science direct, Google Scholar آورده شدند برای پژوهش حاضر استفاده کردیم.

یافته ها و بحث:

با در نظر گرفتن این واقعیت که اغلب روش های رایج برای غربال گری سرطان در مراحل اولیه قادر به تشخیص بیماری نمی باشند، شناسایی میکروRNAهای توموری که طی پیشرفت تدریجی بیماری در جریان خون منتشر می شوند، روشی کلیدی در تشخیص به موقع سرطان محسوب می شود. میکروRNA ها با اتصال به mRNAهدف سبب مهار ترجمه یا تجزیه آن می شوند، افزایش یا کاهش بیان میکروRNAها آپوپتوز یا سرطان را در پی دارد به دلیل اهمیت میکروRNAها در شناسایی و درمان سرطان سبب شده است تا مطالعه و بررسی و تکنیک های ردیابی آنها در چند سال اخیر روند رو به رشدی را سپری کند.

مشخص کردن مولکولهای هدف miRNA و بررسی اثرات تداخلی مولکولی آنها در مسیرهای انتقال پیام، به فهم آسانتر و تاثیرگذارتر سرطان کمک خواهد کرد. miRNA ها در درمان سرطان نیز مورد توجه قرار می گیرند، و با ایجاد تغییرات موثر در این مولکول ها می توان بر مولکول های هدف آنها تاثیر گذاشت. هر چند که موانع و مشکلاتی نیز دارد، از جمله اینکه، یک miRNA می تواند بیان تعداد زیادی از ژن های هدف را کنترل کند، لذا تغییر در آن می تواند باعث هدف قرار دادن ژن هایی به غیر از ژن های هدف اصلی شود. اطلاعات بسیار اندکی از فاکتورهایی که بیان microRNA ها را تحت تاثیر قرار می دهند، وجود دارد، با اینحال مطالعات زیادی تایید کننده این مطلب هستند که microRNAها نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان دارند. بنابراین miRNA ها ابزار سودمند و قدرتمندی در تشخیص و پیش بینی بیماری ها از جمله سرطان هستند و در درمان و کنترل سرطان نیز موثر هستند.

نتیجه گیری:

در کل miRNA ها یک دسته از RNA های کوچک غیرکننده هستند که بیان ژن ها را در سطح RNA یا رونویسی، تنظیم می کنند و با توجه به نقش miRNA ها در فرایندهای تکثیر و تمایز، انتظار می رود مختل شدن بیان آنها به سرطان مربوط باشد.

فهرست منابع:

1. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: Discovery, recent applications and next frontiers. Mutat Res 2011 ;717:1-8.
2. Babashah S, Soleimani M. The oncogenic and tumour suppressive roles of microRNAs in cancer and apoptosis. Eur J Cancer. 2011 May;47(8): 1127-37.
3. Bader AG, Brown D ,Winkler M. The promise of microRNA replacement therapy. Cancer research. 2010;70(18):7027-30.
4. Biochem Cell Biol. 2010 Aug;42(8):1273-81.
5. Büssing I, Slack FJ, Grosshans H. let-7 microRNAs in development, stem cells and cancer. Trends Mol Med. 2008 Sep;14(9):400-9.
6. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nature Reviews Cancer. 2006;6(11):857-66.
7. cancer: current state and future perspectives in urologi oncology. Urol Oncol. 2010 Jan-Feb;28(1):4-13.
8. Carlos C, James DB. Sizing up miRNAs as cancer genes. Nature 2005; 11: 712-4.

9. Cho WC. MicroRNAs in cancer - from research to therapy. Biochim Biophys Acta. 2010 Apr;1805(2):209-217.
10. Cho WC. MicroRNAs: Potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. Int J Biochem Cell Biol. 2010 Aug;42(8):1273-81.
11. Cho WC. MicroRNAs: Potential biomarkers for cancer diagnosis, prognosis and targets for therapy. Int J Esau CC, Monia BP. Therapeutic potential for microRNAs. Advanced drug delivery reviews. 2007;59(2): 101-14.
12. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs—microRNAs with a role in cancer. Nature Reviews Cancer. 2006;6(4):259-69.
13. Esquela-Kerscher A, Trang P, Wiggins JF. The let-7 microRNA reduces tumor growth in mouse models of lung cancer. Cell Cycle 2008; 7:759–64.
14. Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. Nature reviews Drug discovery. 2010;9(10):775-89.
15. Garzon R, Calin GA, Croce CM. MicroRNAs in cancer. Annual review of medicine. 2009;60:167-79.

16. Giovannetti E, Erozenci A, Smit J, Danesi R, Peters GJ. Molecular mechanisms underlying the role of microRNAs (miRNAs) in anticancer drug resistance and implications for clinical practice. Crit Rev Oncol Hematol. 2011 May 4. [Epub ahead of print]
17. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
18. Josien C, René FK. The role of small noncoding RNAs in genome stability and chromatineorganization. J Cell Sci 2010; 123:1825-39.
19. Kanellopoulou C, Monticelli S . A role for microRNAs in the development of the immune system and in the pathogenesis of cancer. Semin Cancer Biol. 2008 Apr;18(2):79-88.
20. Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M. microRNAs in cancer management. The lancet oncology. 2012;13(6):e249-e58.
21. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. Nucleic acids research. 2010:gkq1027.
22. Lee I, Ajay SS, Yook JI, Kim HS, Hong SH, Kim NH, et al. New class of microRNA targets containing simultaneous 5′-UTR and 3′-UTR interaction sites. Genome research. 2009;19(7):1175-83.

23. Nayak S, Herzog RW. Progress and prospects: immune responses to viral vectors. Gene Ther 2010; 17: 295-304.
24. Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer . Cancer Lett. 2009 Nov 28;285(2):116-26.
25. Schaefer A, Jung M, Kristiansen G, Lein M, Schrader M, Miller K, Stephan C, Jung K . MicroRNAs and 6Sotillo E, Thomas-Tikhonenko A. Shielding the messenger (RNA): microRNAbased anticancer therapies. Pharmacol Ther 2011; 131:18-32.
26. Strachan T, Read AP. Human Molecular Genetics. GS Garland Science:Taylor & Francis Group; 2004.
27. Tolia NH, Joshua-Tor L. Slicer and the argonautes. Nature chemical biology. 2007;3(1):36-43.
28. Volinia S, Calin GA, Liu C-G, Ambs S, Cimmino A, Petrocca F, et al. A microRNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. Proceedings of the National academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(7):2257-61.

29. Voorhoeve PM . Agami R .Classifying microRNAs in cancer: the good, the bad and the ugly . Biochim. Biophys.Acta. 2007 Jun:1775(2):274-82.
30. Weber JA, Baxter DH, Zhang S. The microRNA spectrum in 12 body fluids. Clin Chem 2010; 56:1733-41.
31. Wiemer EA . The role of microRNAs in cancer: no small matter. Eur J Cancer. 2007 Jul;43(10):1529-44.
32. Wiemer EA . The role of microRNAs in cancer: no small matter. Eur J Cancer. 2007 Jul;43(10):1529-44.

Abstract

Background: Despite of all the efforts and studies conducted on diagnosis and treatment of cancer, this disease still has many of losses annually. Cancer is a multifactorial disease that is incidence of genetic and environmental factors are involved. MicroRNA of (micro ribonucleic acid) group of non-coding RNA that have been preserved during evolution. miRNA also like that mRNA By the enzyme RNA polymerase II transcription and after the capping mechanism and Polyadenylation (Pre-miRNA) obtained that by two cutting successive reactions, mature miRNA produced and through the connection to 3'UTR, mRNA target gene affects on it.

Methods: For investigate from the articles in the database such as pubmed, Google Scholar ,…. Were taken to this study we used. Results and discussion: MicroRNA can be alter gene expression after transcription that is action in most cases performed through two way decomposition and or inhibit the translation of target gene mRNA. MIR in various cancers could have role oncogenes and tumor suppressor genes (Tumor suppressor) and also in cell cycle, cell death, apoptosis, differentiation and cell proliferation and drug resistance have an important role and can stop the progression of cancer and Hence as biomarkers for the diagnosis and treatment of cancer are available.

Conclusion: MIR expression in various cancers decreases or increases, which in most cases increase the expression of a MIR cause to reduce expression of a gene targeting and vice versa. Hence further studies about this great group of micro RNA are important and can be investigated.

Keywords: microRNA, cancer, Oncogene, gene expression