Journal of Zabol Medical School

Vol 4; No. 1; Spring 2021: 32-43

Review Article

10.18502/jzms.vl4i1.6760

Crossref

The Role of miRNAs in PI3K Signaling Pathway in Blood Malignancies: A Review Article

Haniyeh Gaffari-Nazari[1], Samira Karami[1], Leila Noorazar[1], Sayeh Parkhideh[1], Elham Roshandel[1], Masoud Soleimani[1]

Received: 17.01.2021

Accepted: 28.02.2021

Published: 04.04.2021

Abstract

Background: The PI3K/Akt/mTOR signaling pathway is one of the most important intracellular signaling pathways by regulating the cell cycle process. The direct relationship of this pathway with important mechanisms such as cell quiescence, longevity, and proliferation has been established. The overactive PI3K pathway with decreased and increased apoptosis and cell proliferation respectively is involved in pathogenesis of many cancers, including blood malignancies such as leukemia.

Methods: Laboratory findings have shown that different factors, such as miRNAs, play a role in regulating PI3K signaling pathway. These molecules can alter the fate of a cell by interfering in suppression/overexpression of mRNA, transcription factors or stimulating the transcription of some genes. In this article, we reviewed the role of miRNAs in regulating the PI3K/Akt/mTOR pathway and its effect on leukemic progression and treatment failure.

Conclusion: At present, miRNAs are known to be one of the causes of treatment failure and relapse in cancers.

Keywords: PI3K, Blood malignancies, miRNAs

Citation: Gaffari-Nazari H, Karami S, Noorazar L, Parkhideh S, Roshandel E, Soleimani M. **The Role of miRNAs in PI3K Signaling Pathway in Blood Malignancies: A Review Article.** J Zabol Med Sch 2021; 4(1): 32-43.

مجله دانشکده پزشکی زابل
دوره ٤، شماره ١؛ بهار ١٤٠٠: ٤٣-٣٢

مقاله مروری

10.18502/jzms.vl4i1.6760

Crossref

نقش miRNAs در مسیر سیگنالینگ PI3K در سرطان‌های خونی: یک مطالعه‌ی مروری

هانیه غفاری نظری[1]، سمیرا کرمی[1]، لیلا نورآذر امامچای[1]، سایه پرخیده[1]، الهام روشندل[1]، مسعود سلیمانی[1]

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۸
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۱۰
تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۱/۱۵

چکیده

مقدمه: مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR، به عنوان تنظیم‌کننده‌ی چرخه‌ی سلولی، یکی از مسیرهای سیگنالینگ مهم درون سلولی می‌باشد. ارتباط مستقیم این مسیر با مکانیسم‌های مهمی همچون خفتگی، تکثیر سلولی و طول عمر سلول‌ها به اثبات رسیده است. فعالیت بیش از حد مسیر PI3K با کاهش آپوپتوز و افزایش تکثیر سلولی، در آسیب‌زایی بسیاری از سرطان‌ها از جمله بدخیمی‌های خونی نظیر لوسمی است.

شیوه‌ی مطالعه: بررسی‌های آزمایشگاهی نشان داده است که در تنظیم مسیر سیگنالینگ PI3، عوامل مختلفی از جمله miRNAها نقش دارند. این مولکول‌ها با دخالت در سرکوب و یا افزایش بیان mRNAها، فاکتورهای رونویسی و یا تحریک رونویسی از برخی ژن‌ها می‌توانند تغییر دهنده‌ی سرنوشت سلول باشند. در این مطالعه به بررسی نقش miRNAها در تنظیم مسیر PI3K/Akt/mTOR و تأثیر آن بر پیشرفت لوسمی و شکست درمان پرداخته می‌شود.

نتیجه‌گیری: امروزه مشخص شده است که miRNAها، یکی از علل شکست درمان سرطان‌ها و یا عود آن‌ها هستند.

کلمات کلیدی: مسیر پیام رسانی PI3K، بدخیمی‌های خونی، miRNAs

ارجاع: غفاری نظری هانیه، کرمی سمیرا، نورآذر امامچای لیلا، پرخیده سایه، روشندل الهام، سلیمانی مسعود. **نقش miRNAs در مسیر سیگنالینگ PI3K در سرطان‌های خونی: یک مطالعه‌ی مروری.** مجله دانشکده پزشکی زابل ۱۴۰۰؛ ۴(۱): ۴۳-۳۲.

مقدمه

امروزه، در نتیجه‌ی افزایش عوامل خطرساز محیطی در کشورهای در حال توسعه و توسعه یافته، تعداد بیماران مبتلا به سرطان، در حال افزایش است. بدخیمی‌های خونی، جزء هتروژن‌ترین سرطان‌ها هستند که رخداد بروز، اتیولوژی و پیش‌آگهی متفاوتی دارند.

مطالعات بر پایه‌ی جمعیت، این بدخیمی‌ها را از دیدگاه‌های مختلف دسته‌بندی کرده‌اند: لنفوم هوچگین (Hodgkin Lymphoma-HL) در برابر غیر هوچگین (Non Hodgkin Lymphoma-NHL)، لوسمی حاد (Acute Leukemia-AL) در برابر لوسمی مزمن (Chronic Leukemia-CL) و لوسمی میلوئیدی (Myeloid Leukemia-ML) در برابر لوسمی لنفوئید (Lymphoid Leukemia-LL) (۱).

در بروز یک سرطان، عواملی مختلفی تأثیرگذار هستند که منجر به تغییر در میزان تکثیر سلول‌ها و مکانیسم‌های کنترلی دخیل در این فرایند می‌شوند. از جمله‌ی این عوامل می‌توان به مسیرهای سیگنالینگ سلولی اشاره کرد که در بین آن‌ها مسیر (PI3K/Akt) Phosphoinositide 3-kinase/Protein B kinase به دلیل نقش در فرایند رشد، تمایز و تکامل سلول، از اهمیت بسزایی برخوردار است (۲، ۳). در نتیجه این مسیر نه تنها قابلیت تومورزایی دارد بلکه می‌تواند در پاسخ یک تومور به درمان‌های رایج نیز تأثیرگذار باشد (۴).

میکروRNAها (microRNAs یا miRNAs) مولکول‌های کوچک از جنس اسید نوکلئیک هستند که توانایی ترجمه شدن به پروتئین نداشته اما در تنظیم بیان بسیاری از ژن‌ها نقش دارند و در نهایت، فرایندهای حیاتی

۱- مرکزتحقیقات سلول‌های بنیادی خون‌ساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
نویسنده مسؤول: مسعود سلیمانی
Email: hema.197049@gmail.com

سلول را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۵).

امروزه داروهایی طراحی شده‌اند که بر اساس شیوه‌ی Targeted therapy یک مولکول خاص از سلول را هدف قرار می‌دهند (۴). بنابراین شناخت بهتر این مسیر و عوامل مداخله‌گر در آن می‌تواند در پیش‌آگهی بیماری و پیش‌بینی پاسخ به درمان، اهمیت داشته باشد. در این مطالعه‌ی مروری، به بررسی مسیر PI3K در سرطان‌ها به خصوص سرطان‌های خونی و نقش miRNAها در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در این فرایند و پیش‌بینی پاسخ به درمان آن‌ها پرداخته می‌شود.

مسیر سیگنالینگ PI3K در سرطان‌ها

تکثیر، رشد سلولی، تمایز و آپوپتوز، جزء فرایندهای حیاتی سلول هستند که با توجه به اهمیت آن‌ها در شرایط گوناگون سلولی به کار گرفته می‌شود. برهم خوردن تعادل بین این فرایندها، منجر به بدخیم شدن سلول‌ها و ایجاد سرطان می‌گردد (۶). در تنظیم این فرایندها، مکانیسم‌های مختلفی از جمله، مسیرهای سیگنالینگ، نقش دارند. یکی از مهم‌ترین مسیرهای سیگنالینگ شناخته شده در این رابطه، مسیر سیگنالینگ PI3kinase/Act/mTOR است. مطالعات گوناگون به خوبی نشان داده‌اند که این مسیر سیگنالینگ، در ایجاد سرطان‌های متعددی نقش دارد (۷، ۸). همچنین روش‌های درمانی بر طبق این مسیر طراحی گشته‌اند که در ادامه به جزئیات این مسیر و نحوه‌ی ایجاد سرطان پرداخته می‌شود.

فسفاتیدیل اینوزیتول تری کینازها (PI3Ks) Phosphatidylinositol 3-kinases خانواده‌ای از لیپید کینازها هستند که از لحاظ تکاملی، بسیار محافظت شده‌اند. به طور کلی اعضای این خانواده به سه دسته تقسیم می‌شوند که شامل کینازهای کلاس I، که خود به ۲ زیر دسته IA و IB تقسیم می‌گردند، کلاس II که شامل سه ایزوفرم PI3K-C2α، PI3K-C2β و PI3K-C2γ است و کلاس III که شامل یک عضو به نام PI3K-C3 می‌باشد.

کلاس IA شامل یک هترودایمر تشکیل شده از یک جزء کاتالیتیک به نام p110 و یک جزء تنظیم‌کننده به نام p85 است (۹). هر یک از این اجزا، دارای ایزوفرم‌های متعددی به شرح زیر می‌باشند: ۳ ایزوفرم برای (p110 p110α, p110β, p110δ) و ۵ واریته برای زیرواحد p85 (p85α، p55α، p50α، p85β، p55γ).

کلاس Iβ از دو زیر واحد کاتالیتیک و تنظیمی که به ترتیب شامل p110γ و p101 تشکیل شده است. فعال شدن PI3K از طریق اتصال به گیرنده‌ی تیروزین کیناز (RTK) به طور مستقیم یا با واسطه‌ی پروتئین IRS (Insulin receptor substrate) صورت می‌پذیرد (۱۰). با این وجود، فعال شدن این آنزیم می‌تواند در نتیجه‌ی فعال شدن GPCR (G protein-coupled receptor) و پروتئین RAS (small GTPase protein) صورت پذیرد. به دنبال القای سیگنال خارج سلولی، اتصال بین گیرنده‌ی تیروزین کیناز (RTK) و زیرواحد تنظیمی PI3K انجام می‌گیرد که شامل ارتباط مستقیم و یا با واسطه پروتئین IRS است (۱۱). به دنبال اتصال بخش تنظیمی، زیرواحد کاتالیتیک آنزیم فعال شده و باعث فسفریلاسیون مولکول فسفاتیدیل اینوزیتول ۴،۵ (PIP2) موجود در غشای سلولی به فسفاتیدیل اینوزیتول ۳،۴،۵ (PIP3) می‌گردد. با فسفریلاسیون PIP2 و تبدیل آن به PIP3، مولکول اخیر، توانایی اتصال به پروتئین‌های دارای دومین‌های FYVE و Pleckstrin homology domain (PHIP) را پیدا می‌کند. پروتئین AKT از جمله پروتئین‌های دارای دومین PHIP بوده که پس از اتصال این دومین به PIP3، جایگاه Thr308 جهت فسفریلاسیون و متعاقباً فعال‌سازی در دسترس Phosphoinositide-Dependent Kinase 1 (PDK1) قرار می‌گیرد. فعال‌سازی کامل AKT به دنبال فسفریلاسیون در جایگاه Ser473 صورت می‌پذیرد. پس از فعال شدن این پروتئین، AKT باعث فسفریلاسیون مهاری و فعال‌کننده در تعدادی از پروتئین‌های موجود در سیتوزول و همچنین هسته‌ی سلول می‌گردد (۱۲).

به طور کلی با فعال شدن و مهار فاکتورهای واسط، تغییرات بیولوژیکی از قبیل مهاجرت سلولی، رشد سلولی، چسبندگی سلولی و تغییر شکل در سلول‌ها اتفاق می‌افتد (۴). به صورت کلی، مسیر PI3 Kinase/AKT/mTOR یک مسیر بسیار مهم و حیاتی در سلول است که با تبدیل سیگنال‌های خارج سلولی به یک پاسخ درون‌سلولی، نقش مهمی را در رفتارهایی از قبیل رشد، تکثیر، بقا و حرکت سلولی ایفا می‌کند. اگرچه نقش این مسیر سیگنالینگ در سرطان به خوبی بررسی شده است، به نظر می‌رسد عوامل تنظیم‌کننده‌ی مختلفی در تنظیم بی‌نظمی این مسیر بیولوژیکی نقش دارند. مسیر سیگنالینگ مذکور، از طریق تأثیر بر روی مکانیسم‌های دخیل در تومورزایی مانند آنژیوژنز، سیکل سلولی و متاستاز، تأثیر خود را اعمال می‌کند (۱۳، ۱۴).

miRNAها، مولکول‌های تنظیم‌گر کوچک

miRNAها از دسته اسیدهای نوکلئیک با اندازه‌ی کوچک هستند. این مولکول‌های RNA به پروتئین ترجمه نمی‌شوند اما اهمیت بسزایی در حیات سلول دارند. این مولکول‌ها با دخالت در بیان ژن‌های مختلف، پروسه‌های حیاتی سلول را تنظیم کرده و باعث تغییر عملکرد سلولی می‌شوند. امروزه miRNAها یکی از شاخه‌های نوین پزشکی هستند که در تشخیص و درمان، کمک‌کننده می‌باشند (۱۵).

تحقیقات مشخص کرده‌اند که ۳-۴ درصد از ژنوم انسانی مربوط به miRNAها هستند. سنتز و تولید miRNAها بر اساس جایگاه ژنی که دارند، توسط RNA پلیمراز ۲ و یا RNA پلیمراز ۳ صورت می‌گیرد (۱۶، ۱۷). جایگاه ژن‌های کدکننده miRNAها در نواحی درون ژنی، بین ژنی و توالی تکراری قرار دارند (۱۸). فرایند تولید miRNAها توسط آنزیم‌های RNA پلیمراز از هسته شروع می‌شود. نتیجه‌ی عملکرد این آنزیم‌های RNA پلیمراز، تولید یک miRNA اولیه‌ی بلند (Pri-miRNA) است. Pri-miRNA پس از بریده شدن توسط آنزیم دروشا (Drosha) و (DiGeorge syndrome critical region 8) DGCR8 و سپس با اضافه شدن دم پلی A و کلاهک به آن، تبدیل به یک miRNA به طول ۷۰ نوکلئوتید (miRNA Pre-) می‌گردد. miRNA Pre- از طریق ناقل اکسپورتین۵ به سیتوپلاسم راه می‌یابد. برای تولید miRNA بالغ، نیاز به تکرار فرایند برش توسط آنزیم دایسر (Dicer) می‌باشد که این رخداد در سیتوپلاسم اتفاق می‌افتد. miRNAها همراه با پروتئین‌های خانواده‌ی AGO، تشکیل کمپلکس miRISC می‌دهند که ایفای نقش تنظیم‌گری این مولکول‌ها، مستلزم تشکیل این ساختار است (۱۹). نقش تنظیم‌گری miRNAها عموماً با اتصال به نواحی 3´UTR از mRNA هدف اعمال می‌شود اما برخی از آن‌ها به انتهای 5´UTR نیز متصل شده و از شروع شدن فرایند ترجمه mRNA جلوگیری می‌کند. برخی یافته‌ها نشان داده است که miRNAها می‌توانند با اتصال به ژن هدف، در افزایش فرایند رونویسی نیز مؤثر باشند (۲۰).

نقش miRNAها در سرطان‌های خونی

عوامل درونی و بیرونی مختلفی در ایجاد و پیشرفت این سرطان‌ها نقش دارند. یکی از عوامل مهم، تنظیم‌کننده‌های اپی‌ژنتیک نظیر miRNAs و RNAهای غیر کدکننده‌ی بلند (lncRNAs) هستند. برخی miRNAs با اختلال در مکانیسم‌های آنژیوژنز، افزایش قدرت تهاجم سلول‌های سرطانی و فرار از پاسخ سیستم ایمنی، تومورزایی را تقویت کرده و موجب پیشرفت آن می‌شوند در حالی‌که دسته‌ی دیگر از آن‌ها دارای اثرات سرکوب‌گر تومور هستند (۲۱، ۲۲).

همچنین این مولکول‌ها، می‌توانند به عنوان فاکتورهای تشخیصی، پروگنوستیک و بیومارکرهای درمانی به کار روند (۲۳، ۲۴). به عبارت دیگر بررسی بیان برخی miRNAs و تغییرات‌شان، می‌تواند در افتراق بین انواع سرطان‌ها و همچنین در زمان تشخیص اولیه‌ی بیماری، میزان عود آن در طول درمان را ارزیابی کنند (۲۵). به طور مثال بیان miR-128a و miR128b در لوسمی لنفوبلاستیک حاد [ALL] افزایش می‌یابد ولی miR-223 و let-7b در مقایسه با لوسمی میلوبلاستیک حاد (AML)، دچار کاهش شده است. در نتیجه، بررسی و اندازه‌گیری miRNAها در جریان خون و مایعات بدن می‌تواند به عنوان جدیدترین بیومارکرهای مؤثر تشخیصی در سرطان‌ها باشد (۲۶).

miRNAها و لوسمی میلوئیدی حاد (AML)

شیوع سرطان‌های خونی در بزرگسالان و کودکان، همچنین جمعیت‌های مختلف، متفاوت است. همچنین، یافته‌ها حاکی از شیوع بیشتر لوسمی میلوئیدی حاد در بین انواع لوسمی‌ها است (۲۷). مولکول‌های مختلف و مسیرهای سیگنالینگ وابسته به آن می‌تواند توصیف‌گر پاتوژنز این بیماری باشد (۲۸). تکثیر بی‌رویه، سرکوب فرایند آپوپتوز و مهار تمایز از مهم‌ترین ویژگی‌های لوسمی AML است. کشف داروهای جدید با هدف قرار دادن مولکول‌های موجود در مسیرهای سیگنالینگ درگیر در پاتوژنز AML، منجر به تحولی عظیم در عرصه‌ی درمان سرطان‌ها گردید اما هنوز پیش‌آگهی کلی این بیماری، رضایت‌بخش نیست (۲۷).

مطالعات انجام شده در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان معده، کولون، پستان، گلیوبلاستوما و غیره نشان داده‌اند که در بین گیرنده‌های فاکتورهای رشد، گیرنده‌ی فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor- IGF-R1) افزایش بیان دارد (۲۹، ۳۰).

Chen و همکاران (۳۱)، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که در نمونه‌ی بیماران مبتلا به AML همچنین سل‌لاین‌های مشتق از آن (HL-60 و Kasumi-1 و THP-1)، بیان miR-628 کاهش دارد. در این مطالعه، با القای افزایش miR-628، تکثیر سلول‌ها و چرخه‌ی سلولی متوقف شد و آپوپتوز القاء گردید. یافته‌های این مطالعه نشان دهنده‌ی نسبت معکوس بیان IGF-R1 و میزان miR-628 در نمونه‌ی بیماران AML و سل‌لاین‌های مذکور است که با ناک‌دان کردن ژن IGF-R1 نقش سرکوب‌گری miR-628 القاء می‌شود. یافته‌های بیوانفورماتیک و آزمایش‌ها نشان داده‌اند که miR-628 با هدف قرار دادن IGF-R1 در سلول‌های AML، باعث سرکوب تومور می‌شود. از آن‌جایی که نتیجه‌ی فعال شدن IGF-R1 باعث فعال شدن مسیر PI3K/Akt می‌شود، بنابراین miR-628 با سرکوب IGF-R1 باعث عدم فسفوریلاسیون و فعال شدن مسیر PI3K/Akt می‌شود که این مسیر نقش بسزایی در تومورزایی دارد.

از دیگر miRNAsهایی که نقش سرکوب‌گری تومور دارند، می‌توان به miR-29 اشاره کرد. مطالعه‌ی انجام شده (۳۲) در سال ۲۰۱۴ نشان داد که miR-29 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی و سلول‌های +CD34 مغز استخوان بیماران مبتلا به AML در مقایسه با افراد سالم، دچار کاهش بیان می‌شود. محققان با القاء miR-29 به سل‌لاین‌های THP1 و NB4 دریافتند که سرعت تکثیر سلول‌های ذکر شده، کاهش یافت. بررسی الگوی پروتئین‌های این سلول‌ها نشان داد که میزان پروتئین Akt2 و سایکلین D2 (CCND2) که دو مولکول سیگنالینگ هستند، کاهش داشتند. یافته‌ها نشان داد که mRNA مربوط به این پروتئین‌ها، هدف اصلی miR-29 هستند. محققان با تزریق داخل وریدی miR-29a، miR-29b و miR-29c به مدل موشی NOD/SCID توانستند عوارض لوسمی را در آن‌ها کاهش دهند. آن‌ها نتیجه گرفتند که با حفظ بیان مناسب خانواده miR-29 در AML می‌توانند رویکرد درمانی جدیدی در زمینه‌ی درمان بیماران مبتلا به AML ایجاد کنند.

یکی دیگر از ژن‌هایی که موتاسیون در آن باعث پیش‌آگهی بد در بیماران مبتلا به AML می‌شود Like Tyrosine kinase 3 Fms (FLT3) است. در واقع نتیجه‌ی فعالیت ژن موتاسیون یافته (FLT3 Internal Tandem Duplication-FLT3-ITD) فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ MAPK/ERK، PI3K/AKT، NFκB و STAT5 است.

فاکتور رونویسی PU1 که از جمله مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی تأثیرگذار در روند تمایز سلول‌های رده‌ی میلوئیدی است، متعاقب فعالیت FLT3-ITD سرکوب می‌شود. از طرف دیگر بررسی‌ها نشان دادند که متعاقب فعالیت FLT3-ITD و پروتئین‌های پایین دست آن که P65 و STAT5 هستند، miR-155 دچار افزایش شده است. محققان نشان دادند که یک ارتباط معیوب بین پروتئین‌های مسیر سیگنالینگ FLT3-ITD و افزایش miR-155 وجود دارد که منجر به سرکوب فاکتور رونویسی PU1 می‌گردد. این رخداد باعث افزایش روند تکثیر بلاست‌ها در رده‌ی میلوئید و علت پیش‌آگهی ضعیف در این گروه از بیماران می‌شود (۳۳).

miRNAها و لوسمی میلوئیدی مزمن (CML)

افزایش تکثیر افسار گسیخته‌ی سلولی در لوسمی میلوئید مزمن (CML)، منجر به تولید تعداد بالایی از گلبول‌های سفید بالغ و نابالغ می‌شود. شاخصه‌ی اصلی پاتوژنز CML در جابه‌جایی دوطرفه بین ژن‌های ABL1 و BCR و ایجاد BCR/ABL ادغام شده است. این ترکیب ژنی خاصیت تیروزین کینازی فراوان داشته و باعث افزایش تکثیر در سلول‌های نابالغ رده‌ی میلوئید می‌شود (۳۴).

miRNAها، از جمله عواملی هستند که با اتصال به ناحیه 3´UTR یا ناحیه‌ی شتاب دهنده (promotor) ژن BCR/ABL می‌توانند پیام تکثیر این ژن نوترکیب را مهار کنند (۳۵). مطالعات گذشته نشان داده‌اند که miR-7 به عنوان سرکوب‌گر تومور در کارسینومای هپاتوسلولار و سرطان پانکراس عمل می‌کند (۳۵). PI3K/Akt جزء مسیرهای سیگنالینگ تکثیری پایین دست BCR/ABL بوده و توسط miR-7 سرکوب می‌شود (۳۶).

امروزه داروی ایماتینیب (Imatinib) به عنوان سرکوب‌کننده‌ی تیروزین کیناز در درمان CML بسیار کاربرد دارد.

در مطالعه‌ی انجام شده (۳۴) در سال ۲۰۱۷ برای بررسی نقش miR-7 و اثر سینرژی آن با داروی ایماتینیب از سل‌لاین K562 مشتق از CML استفاده شد. miR-7 با هدف قرار دادن ABL1 منجر به کاهش فعالیت BCR/ABL و به دنبال آن کاهش مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt می‌شود.

بررسی‌های مبتنی بر کشت سلولی، نشان‌گر افزایش حساسیت سلول‌های K562 به داروی ایماتینیب به دنبال اثر سینرژی miR-7 با ایماتینیب بود. در مطالعه‌ای که پیرامون مکانیسم مقاومت به داروی ایماتینیب توسط Kaymaz و همکاران (۳۷) انجام شد، از دو سل‌لاین K562 و مقاوم به ایماتینیب K562-IMA-3 µM استفاده گردید. با آنالیز پروفایل در سلول‌های K562 و سلول‌های K562-IMA-3 µM نشان داده شد که بیان miR-2278 در سلول‌های مقاوم به دارو کاهش یافته است. با بررسی‌های بیشتر مشخص شد که miR-2278 نقش سرکوب‌گر توموری داشته و با کاهش پروتئین‌های STAT5، AKT2 و STAM2 در مرحله‌ی رونویسی و ترجمه، باعث القاء آپوپتوز در سلول‌های سرطانی می‌شود (۳۷).

miRNAها و لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL)

لوسمی لنفوبلاستیک حاد، یکی از انواع بدخیمی‌های خونی است که هر دو گروه بزرگ‌سالان و کودکان را درگیر می‌کند، اما پیک سنی بروز این بیماری، در کودکان بین ۲ تا ۵ سال است (۳۸). داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، نقش مهمی در فرایند درمان بیماران مبتلا به ALL دارند. از مهم‌ترین داروهایی که در دوره‌ی شیمی‌درمانی مبتلایان استفاده می‌شود می‌توان به پردنیزون و دگزامتازون اشاره کرد که تأثیر خود را از طریق گیرنده‌های خودشان اعمال می‌کنند (۳۹).

باوجود موفقیت‌های درمانی در ALL، ۱۵-۲۰ درصد از کودکان به درمان پاسخ نمی‌دهند. یافته‌های آزمایشگاهی پیرامون نمونه‌های سلول‌های تک هسته‌ای حساس به داروهای گلوکوکورتیکوئیدی برگرفته از مغز استخوان بیماران مبتلا به ALL، نشان دهنده‌ی افزایش میزان miR-185-5p و کاهش بیان پروتئین mTORC2 بود. بررسی‌های بیشتر مشخص کرد که mTORC2 پروتئین هدف miR-185-5p است. بنابراین، افزایش در میزان miR-185-5p با حساسیت بیشتر سلول‌های لوسمیک به داروهای گلوکوکورتیکوئیدی همراه است. با القاء miR-185-5p در سل‌لاین مقاوم به داروی CEM-C1 توقف چرخه‌ی سلولی و افزایش میزان آپوپتوز از طریق کاهش فعال شدن mTORC2 و افزایش رسپتورهای دارویی رخ می‌دهد. بر طبق این یافته‌ها، محققان نشان دادند که سطح بیان miR-185-5p در بیماران مبتلا به ALL یک فاکتور پیش‌بینی‌کننده در شکست پروسه‌ی درمان با گلوکوکورتیکوئیدها است (۴۰).

در مطالعه‌ی انجام شده (۴۱) در سال ۲۰۱۵، در سل‌لاین‌های مشتق از ALL و همچنین نمونه‌ی لنفوبلاست‌های مغز استخوان و خون محیطی کودکان مبتلا به ALL، miR-128 افزایش و miR-223 کاهش یافته بود. در واقع miR-128 با تأثیر بر مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR از طریق کاهش بیان پروتئین PTEN در تومورزایی مؤثر است.

IGFR با افزایش فعالیت در ALL و افزایش مسیر پایین دست آن و افزایش فعال‌سازی مسیر mTOR، منجر به کاهش میزان miR-223 می‌گردد که با پروگنوز بد بیماران مبتلا به ALL همراه است.

نتایج بررسی‌های آماری نشان داد، بین افزایش miR-128b و پروگنوز بیماری، پاسخ به درمان پردنیزولون و بقاء بیماران ALL ارتباط معنی‌دار وجود دارد. بیان miR-128b و miR-223 به موازات درصد بلاست‌های مغز استخوان در فاز بهبودی و در طی عود بیماری تغییر می‌کند. آن‌ها در مطالعه‌ی خود نشان دادند که افزایش miR-128b با بهبود پاسخ به داروی پردنیزولون و پروگنوز بیماری ارتباط معنی‌دار دارد (۴۱).

miRNAها و لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)

لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)، جزء شایع‌ترین سرطان‌های خونی در کشورهای غربی است که لنفوسیت‌های بالغ را در مغز استخوان، خون محیطی و دیگر ارگان‌های لنفاوی درگیر می‌کند (۴۲). این لنفوسیت‌های لوسمیک به وسیله‌ی تحریک تکثیر سایتوکاین‌های اتوکرین و به بالطبع آن فعال شدن گیرنده‌ها و مسیرهای سیگنالینگ وابسته به آن‌ها از خودشان در برابر آپوپتوز محافظت می‌کنند (۴۳). علت استفاده کردن از مهارکنندگان تیروزین کیناز در درمان CLL، وجود تیروزین کیناز BCR جهش یافته و فعالیت نابجای آن و افزایش فعالیت مسیرهای سیگنالینگ پایین دست آن از جمله PI3K/Akt می‌باشد (۴۴).

پروتئین PTEN از طریق مهار مسیر PI3K/Akt که تنظیم‌کننده‌ی فرایندهای متابولیسم، رشد و بقاء سلول است، می‌تواند به عنوان یک سرکوب‌گر تومور عمل کند.

تحقیقات در تومورهای توپر (solid tumor) (۴۵) و بدخیمی‌های خونی نظیر T-ALL (۴۶)، نشان‌گر کاهش میزان پروتئین PTEN بود. در سال ۲۰۱۳، ارتباط کاهش

PTEN و پیش‌آگهی بد بیماران CLL و لنفوم مشخص شد (۴۷). در مطالعه‌ی انجام شده بر روی miRNAها مشخص گردید که miR-26a و miR-214 کاهش‌دهنده‌ی بیان پروتئین PTEN هستند. به عبارت دیگر mRNA هدف این دو miRNA، PTEN می‌باشد. نسبت افزایش miR-26a با مرحله‌ی پیشرفته بیماری و افزایش miR-214 با کاهش P53 ارتباط داشت. محققان توانستند با مهار miR-26a و miR-214 در کشت اولیه‌ی سلول‌های CLL، باعث القاء آپوپتوز شوند (۴۸).

از دیگر مکانیسم‌های احتمالی درگیر در بروز CLL می‌توان به کاهش سطح فاکتور رونویسی FOXD3 اشاره کرد. از جمله نقش‌های این پروتئین، مهار رونویسی از برخی ژن‌ها، تکامل سلولی، جلوگیری از رشد سلول‌ها و یا تومورزایی به کمک فاکتور رونویسی TWIST1 بود (۴۹).

مطالعه‌ی انجام شده در سرطان تخمدان، نشان داد که FOXD3 با مهار تکثیر و تهاجم سلولی و القاء آپوپتوز به عنوان سرکوب‌گر تومور عمل می‌کند (۵۰).

Namazi و همکاران (۵۱) در مطالعه‌ی خود نشان دادند که miR-485-3p در مبتلایان به CLL نسبت به سلول‌های لنفوسیت نرمال افزایش بیان داشته و بررسی‌های in silico ژن هدف آن را FOXD3 معرفی کرد. یافته‌های آزمایشگاهی تأیید کرد که با افزایش miR-485-3p، میزان FOXD3 به طور معنی‌داری کاهش داشت. بنابراین افزایش miR-485-3p و کاهش FOXD3 می‌تواند به عنوان فاکتور تشخیصی برای CLL مطرح گردد.

نقش miRNAها در لنفوم

لنفوم‌ها از بدخیمی‌های خونی هستند که می‌توانند سلول‌های لنفوسیت و همچنین سلول‌های NK را در سیستم لنفاوی درگیر کرده و منجر به تکثیر کلونال آن‌ها متعاقب موتاسیون‌های ایجاد شده در مراحل مختلف بلوغ گردند. در لنفوم بورکیت که یک لنفوم غیر هوچکینی تهاجمی می‌باشد، بررسی میزان miR-21 و miR-155 در نمونه‌های خون، نشان داد که بیماران دارای این نوع بدخیمی، بیان بالاتری از miRNAهای مذکور را دارند. بررسی‌های بیشتر به واسطه‌ی Knock down کردن بیان این miRNAها در رده‌ی سلولی Raji نشان داد که این miRNAها از طریق هدف قرار دادن C1RL و TCAP باعث افزایش فعالیت مسیر PI3K/AKT می‌شوند به طوری که کاهش بیان miRNAهای مذکور باعث مهار تکثیر، افزایش آپوپتوز و توقف چرخه‌ی سلولی در مرحله‌ی S در سلول‌های Raji گردید (۵۲).

بررسی نمونه‌های به دست آمده از بیماران مبتلا به diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) نشان داد که میزان بیان miR-21 در این نمونه‌ها نسبت به نمونه‌های نرمال، بالاتر بوده است. در این مطالعه که توسط Go و همکاران (۵۳) انجام گرفت، مشخص گردید که میزان بیان این miR-21 با بیان پروتئین‌های FOXO1 و PTEN نسبت عکس دارد. کاهش بیان این پروتئین‌ها در نهایت با افزایش فعالیت مسیر PI3K/AKT/mTOR، باعث افزایش رشد سلول‌ها می‌گردد.

نقش miRNAها در مالتیپل میلوما (MM)

بدخیمی پلاسماسل‌ها و تجمع آن‌ها در بافت استخوان، باعث شکنندگی استخوان شده و همچنین باعث عدم هماتوپوئز نرمال می‌گردد که تحت عنوان بیماری مالیتپل میلوما شناخته می‌شود (۵۴). عمده‌ترین علت مرگ بیماران، ضایعات لیتیک استخوانی و به دنبال آن فقدان عملکرد کلیه‌ها، افزایش کلسیم سرم و عدم عملکرد صحیح بافت خون‌ساز می‌باشد (۵۵). با وجود پیشرفت‌های بسیار در حوزه‌ی تشخیص و درمان مالتیپل میلوما شامل درمان‌های ایمونوتراپی، مهارکنندگان پروتئازوم و پیوند اتولوگ مغز استخوان، این بیماری هنوز با پیش‌آگهی بد همراه است (۵۶، ۵۷).

آزمایشات نشان دهنده‌ی افزایش miR-20a و کاهش پروتئین PTEN در نمونه‌ی بیماران مالتیپل میلوما بود. بررسی‌ها اثبات کرد که miR-20a با اتصال به نواحی 3´ UTR از mRNA مربوط به PTEN باعث تخریب و کاهش در سطح بیان این پروتئین می‌گردد. ارتباط معکوس بین میزان miR-20a و PTEN با استفاده از مهارکننده‌ی miR-20a مشخص شد. به دنبال سرکوب miR-20a میزان تکثیر سلولی، مهاجرت، کلونزایی سلول‌ها، میزان بیان PI3K و فسفوریلاسیون AKT نیز کاهش می‌یابد (۵۸).

در مطالعه‌ی انجام شده (۵۹) در سال ۲۰۱۲، به نقش تنظیمی miR-29b بر بیان افزایش یافته‌ی فاکتور رونویسی Sp1 پرداخته شد. این فاکتور رونویسی در مالیتپل میلوما، دچار افزایش شده و در فرایندهای مهمی از جمله آپوپتوز، چرخه‌ی سلولی و تمایز نقش دارد. با القا miR-29b در سل‌لاین‌های مشتق از مالتیپل میلوما

(SKMM1 و NCL-H-929) بیان فاکتور رونویسی Sp1، در دو سطح mRNA و پروتئین کاهش یافته و بالعکس، با القاء miR-29b-antagomiR در سلول‌های ذکر شده، سطح بیان mRNA مربوط به Sp1 دچار افزایش شد.

از داروهایی که برای درمان بیماری مالتیپل میلوما استفاده می‌شود، دسته داروهای مهارکننده‌ی پروتئازوم است. در این مطالعه استفاده‌ی همزمان از داروی بورتزومیب و miR-29b باعث القاء اثرات آپوپتوتیک در سلول‌های سرطانی شد و نقش اصلی مسیر PI3K/Akt در تنظیم لوپ miR-29b/Sp1 و القاء آپوپتوز در سلول‌های مالتیپل میلوما مشخص گردید. در واقع افزایش بیان Akt منجر به کاهش میزان miR-29b و به طبع آن افزایش فاکتور رونویسی Sp1 شد و مهار دارویی PI3K توسط LY294002 باعث اثرات معکوس گردید. یافته‌های این مطالعه نشان داد مسیر PI3K/Akt به عنوان تنظیم‌گر منفی miR-29b عمل کرده و وظیفه‌ی miR-29b به عنوان یک فاکتور پروآپوپتوتیک، کاهش بیان Sp1 می‌باشد و از این طریق القاء آپوپتوز می‌کند. یافته‌های این مطالعه بیان کرد که می‌توان از miR-29b سنتتیک همراه با داروی بورتزومیب برای افزایش اثربخشی درمان در بیماران مالتیپل میلوما استفاده کرد (۵۹).

در مطالعه‌ی دیگر پیرامون نقش miRNAها در پیشرفت بیماری مالتیپل میلوما، نشان داده شد که در ابتدای تشخیص یا مراحل پیشرفته و عود بیماری، افزایش میزان miR-410 در نمونه‌ی بیماران و سل‌لاین‌های RPMI-8266, U266 و NCI-H929 که مشتق از مالتیپل میلوما هستند، وجود دارد. همچنین ارتباط مستقیم بین بیان بالای این miRNAهای ذکر شده با بقای کلی بیماران و بقای بدون بازگشت بیماری اثبات شد. بررسی‌ها نشان داد که miR-410 باعث القای تکثیر، پیشرفت چرخه‌ی سلولی و مهار آپوپتوز در شرایط آزمایشگاهی یا درون بدن می‌شود.

KLF10 یک فاکتور رونویسی است که با اتصال به نواحی غنی از GC در DNA باعث تنظیم فعالیت‌هایی نظیر تکثیر، تمایز و شده و در مسیر پایین دست miR-410 قرار دارد. KLF10 به عنوان هدف اصلی miR-410 بوده و ارتباط معکوس بین بیان این دو مولکول در نمونه‌های بالینی در مالیتپل میلوما اثبات کننده‌ی نقش تنظیم miR-410 بر بیان KLF10 بود. بررسی‌های بیشتر در این مطالعه نشان داد که یک RNA غیر کدکننده‌ی بلند تحت عنوان OIP5-AS1 می‌تواند مسیر KLF10 /PTEN/Akt را تنظیم کند. در واقع نتایج حاکی از کاهش OIP5-AS1 و به دنبال آن افزایش miR-410 بود. در نهایت این تغییرات منجر به افزایش تکثیر، پیشرفت چرخه‌ی سلولی و مهار آپوپتوز با هدف قرار دادن KLF10 در مالتیپل میلوما می‌گردد (۶۰).

در پی ارتشاح پلاسماسل‌های بدخیم به بافت استخوانی فاکتور رونویسی RUNX-2 در پلاسماسل‌های بدخیم با افزایش بیان همراه است. در مطالعه‌ی انجام شده به وسیله‌ی Gowda و همکاران (۶۱)، پنل miRNAها در نمونه‌ی بیماران مالتیپل میلوما در مقایسه با افراد سالم بررسی گردید. آزمایشات مشخص کرد که در بیماران با شرایط متاستاتیک، بیان miR-342 و miR-363 به شدت کاهش یافته و این درحالی است که بیان RUNX-2 دچار افزایش شده است. القاء سل‌لاین CAG با miR-342 و miR-363 میزان RUNX-2 و ژن‌های هدف آن که RANKL و DKK1 هستند را کاهش داد. این مطالعه نشان داد miR-342 و miR-363 با مهار پایین دست مسیر سیگنالینگ Runx2 (Akt/β-catenin/surviving) از پیشرفت مالتیپل میلوما جلوگیری می‌کنند.

شکل ۱: **نقش miRNAها در تنظیم مسیر PI3K در بدخیمی‌های خونی**

نقش miRANها در مهار مسیر PI3K/Akt و نحوه‌ی پاسخ به درمان در بیماران لوسمیک

همان‌طور که قبلاً عنوان شد، فعالیت مسیر PI3K/Akt در تنظیم تکثیر سلولی و رشد، متابولیسم و آپوپتوز سلول‌ها مؤثر است. یافته‌ها نشان می‌دهد که مسیر PI3K/Akt با همکاری ژن MYC در تکامل سلول‌های سرطانی لنفوم بورکیت نقش دارند (۶۲).

PI3K/Akt، یکی از تنظیم‌گرهای پروتئین P53 می‌باشد که جزء سرکوب‌گرهای توموری در فرایند آسیب سلولی است و امروزه جزء اهداف درمانی مهم شمرده می‌شود (۶۳). یکی از اهداف سرکوب شده به وسیله‌ی

داروهای مهارکننده‌ی هیستون داستیلاز در فرایند درمان بیماران لنفوم بورکیت، PI3K/Akt می‌باشد (۶۴). با مقایسه‌ی تیمار سلول‌های لنفوم بورکیت با دو گروه داروی شیمی‌درمانی VP-16 و ترکیب VP-16 و سدیم بورات (مهارکننده‌ی هیستون داستیلاز) مشخص شد که ترکیب این دو دارو می‌تواند تکثیر سلولی را تا ۵۱ درصد کاهش داده و باعث توقف چرخه‌ی سلولی را در مرحله‌ی G2/M گردد. بررسی پروفایل ژنی سلول‌های تحت اثر سینرژیسم این ترکیب دارویی در مقایسه با سلول‌های تیمار نشده، نشان داد که بیان ۲۵۰ ژن کاهش یافته در حالی‌که ۶۸ ژن افزایش بیان داشتند. ژن‌های CDKN1A، CCND1، FAS، CHEK2، MDM4C و SESN2 مربوط به مسیر سیگنالینگ P53 هستند که پس از تأثیر دارو در سلول‌ها افزایش بیان پیدا کردند. همچنین، مهار رشد سلولی، با کاهش فسفریلاسیون AKT و کاهش پروتئین c-myc مرتبط بود. استفاده از مهارکنندگان هیستون داستیلاز باعث افزایش miR-101، miR-143 و miR-145 می‌گردد که سابقاً دچار کاهش بودند. بنابراین مصرف داروهای مهارگر هیستون داستیلاز به همراه داروهای دیگر مورد مصرف در لنفوم بورکیت، باعث بهبود پیشرفت بیماری می‌گردد (۶۴).

عموماً سلول‌های بنیادی لوسمیک پس از مراحل درمانی متعدد و روش‌های گوناگون درمان، در بدن باقی می‌مانند و پس از گذشت زمان نامعلوم باعث عود و بازگشت سرطان می‌گردند. تحقیقات نشان داده است که استفاده از مهارکنندگان تیروزین کیناز در بیماری CML، نمی‌تواند منجر به حذف کامل سلول‌های بنیادی سرطانی گردد و مکانیسم‌های بقاء این سلول‌ها ناشناخته است. مهار موقت miR-21 با استفاده از antagomiR-21 باعث افزایش حساسیت سلول‌های CD34+در CML به اثر آپوپتوزی ایماتینیب شد، در حالی‌که بر روی سلول‌های CD34+ نرمال مغز استخوان تأثیر نداشت. مهارکننده‌ی miR-21 یا PI3K همراه با داروی ایماتینیب در مقایسه با اثر تک داروی ایماتینیب، فسفریلاسیون Akt و بیان c-Myc را کاهش داد و میزان آپوپتوز افزایش یافت. از این‌رو میزان بالای miR-21 برای حفظ فنوتیپ مقاوم سلول‌های بنیادی لوسمیک به داروها از طریق مسیر PI3K/Akt ضروری است (۶۵).

در بیماری T-ALL که جزء لوسمی لنفوبلاستیک حاد با پروگنوز بد است، در مسیر سیگنالینگ PTEN و PI3K تغییر رخ داده است به طوری‌که با عود سریع در مرحله‌ی اول پس از درمان و پیشرفت سریع بیماری روبه‌رو می‌باشد. با بررسی پروفایل موش‌هایی که دچار نقص ژنتیکی در ژن PTEN و مبتلا به T-ALL بودند، مشخص شد که بیان miR-26b دچار کاهش شده است. با القاء miR-26 میزان تکثیر سلولی و آپوپتوز به ترتیب کاهش و افزایش می‌یابد و پیشرفت لوسمی به تأخیر می‌افتد. miR-26b با هدف قرار دادن PIK3CD که توسط ژن PI3Kδ کد می‌شود، باعث مهار مسیر PI3K/Akt می‌گردد. PTEN توسط بیان مختلف ایزوفرم‌های ایکاروس، miR-26b را القاء می‌کند. یافته‌ها نشان‌گر نقش سرکوب‌گری miR-26b در مسیر PI3K/Akt است (۶۶).

نگاهی به آینده

مطالعات نشان داده است که علل ایجاد سرطان و پیشرفت آن، می‌تواند ناشی از بیان نابجای برخی پروتئین‌ها و فاکتورهای رونویسی دخیل در مکانیسم‌های حیاتی همانند تکثیر، تمایز و آپوپتوز سلولی باشد. تحقیقات پیرامون مسیرهای سیگنالینگ دخیل در پاتوژنز سرطان‌ها نشان داده است که مسیر PI3K/Akt/mTOR به طور بالقوه‌ای در بروز و پیشرفت بسیاری از سرطان‌ها دخالت دارد. تا جایی‌که بررسی‌های آزمایشگاهی فاکتورهای مؤثر در این مسیر در سال‌های اخیر در بین افراد مبتلا به سرطان خون، نشان‌گر اهمیت این مسیر سیگنالینگ در پاتوژنز این بیماری است. مکانیسم‌های مختلفی در کنترل فعالیت و سرکوب سیگنالینگ درون سلولی مؤثرند. یکی از این عوامل، نقش مولکول‌های miRNA در تنظیم فعالیت‌های بیولوژیکی سلول‌هاست. با توجه به گستردگی مطالعات اخیر و یافته‌های مبنی بر اثر تنظیمی miRNAها بر مسیر PI3K/Akt/mTOR و فاکتورهای وابسته به آن، انتظار می‌رود با طراحی مطالعات بیشتر به بررسی دقیق نقش miRNAها در فرایندهایی نظیر چگونگی عود سرطان و عدم پاسخ به درمان در بیماران لوسمیک پرداخته شود.

References

1. Sant M, Allemani C, Tereanu C, de Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the

HAEMACARE project. Blood 2010; 116(19): 3724-34.
2. Kalhori MR, Arefian E, Fallah Atanaki F, Kavousi K, Soleimani M. miR-548x and miR-4698 controlled cell proliferation by affecting the PI3K/AKT signaling pathway in Glioblastoma cell lines. Sci Rep 2020; 10(1): 1558.
3. Kalhori MR, Irani S, Soleimani M, Arefian E, Kouhkan F. The effect of miR-579 on the PI3K/AKT pathway in human glioblastoma PTEN mutant cell lines. J Cell Biochem 2019; 120(10): 16760-74.
4. Vara JÁF, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. Cancer Treat Rev 2004; 30(2): 193-204.
5. Babashah S, Sadeghizadeh M, Tavirani MR, Farivar S, Soleimani M. Aberrant microRNA expression and its implications in the pathogenesis of leukemias. Cell Oncol (Dordr) 2012; 35(5): 317-34.
6. Matsui WH. Cancer stem cell signaling pathways. Medicine 2016; 95(1 Suppl 1): S8-S19.
7. Xu F, Na L, Li Y, Chen L. Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. Cell Biosci 2020; 10: 54.
8. Aghaee-Bakhtiari SH, Arefian E, Soleimani M, Mirab Samiee S, Noorbakhsh F, Mahdian R, et al. Bioinformatic Evaluations for Locating the microRNA Suppressing PI3K/AKT Pathway and Analysis in Prostate Cancer Cell Lines. Modares J Med Sci 2015; 17(4): 1-12. [In Persian].
9. Martini M, de Santis MC, Braccini L, Gulluni F, Hirsch E. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. Ann Med 2014; 46(6): 372-83.
10. Owusu-Brackett N, Shariati M, Meric-Bernstam F. Role of PI3K/AKT/mTOR in cancer signaling. In: Badve S, Kumar G. editors. Predictive Biomarkers in Oncology. Springer, Cham; 2019.
11. Wong KK, Engelman JA, Cantley LC. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. Curr Opin Genet Dev 2010; 20(1): 87-90.
12. Bartholomeusz C, Gonzalez-Angulo AM. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer therapy. Exp Opin Ther Target 2012; 16(1): 121-30.
13. Jafarzadeh M, Soltani BM, Soleimani M, Hosseinkhani S. Epigenetically silenced LINC02381 functions as a tumor suppressor by regulating PI3K-Akt signaling pathway. Biochimie 2020; 171-172: 63-71.
14. Roshandel E, Noorazar L, Farhadihosseinabadi B, Mehdizadeh M, Kazemi MH, Parkhideh S. PI3 kinase signaling pathway in hematopoietic cancers: A glance in miRNA's role. J Clin Lab Anal 2021; 35(4): e23725.
15. Cheng AM, Byrom MW, Shelton J, Ford LP. Antisense inhibition of human miRNAs and indications for an involvement of miRNA in cell growth and apoptosis. Nuc Acid Res 2005; 33(4): 1290-97.
16. de Rie D, Abugessaisa I, Alam T, Arner E, Arner P, Ashoor H, et al. An integrated expression atlas of miRNAs and their promoters in human and mouse. Nat Biotechnol 2017; 35(9): 872-78.
17. Lee Y, Kim M, Han J, Yeom KH, Lee S, Baek SH, et al. MicroRNA genes are transcribed by RNA polymerase II. EMBO J 2004; 23(20): 4051-60.
18. Ozsolak F, Poling LL, Wang Z, Liu H, Liu XS, Roeder RG, et al. Chromatin structure analyses identify miRNA promoters. Genes Dev 2008; 22(22): 3172-83.
19. Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N. Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? Nat Rev Genet 2008; 9(2): 102-14.
20. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of microRNA biogenesis, mechanisms of actions, and circulation. Front Endocrin (Lausanne) 2018; 9: 402.
21. Gholamin S, Mirzaei H, Razavi SM, Hassanian SM, Saadatpour L, Masoudifar A, et al. GD2-targeted immunotherapy and potential value of circulating microRNAs in neuroblastoma. J Cell Physiol 2018; 233(2): 866-79.
22. Moridikia A, Mirzaei H, Sahebkar A, Salimian J. MicroRNAs: Potential candidates for diagnosis and treatment of colorectal cancer. J Cell Physiol 2018; 233(2): 901-13.
23. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, Momeni F, Mokhtari M, Nahand JS, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. J Cell Physiol 2018; 233(7): 5200-13.
24. Fathullahzadeh S, Mirzaei H, Honardoost M, Sahebkar A, Salehi M. Circulating microRNA-192 as a diagnostic biomarker in human chronic lymphocytic leukemia. Cancer Gene Ther 2016; 23(10): 327-32.
25. Mi S, Lu J, Sun M, Li Z, Zhang H, Neilly MB, et al. MicroRNA expression signatures accurately discriminate acute lymphoblastic leukemia from acute myeloid leukemia. Proc Nat Acad Sci U S A 2007; 104(50): 19971-6.
26. Wang X, Zhu B, Huang Z, Chen L, He Z, Zhang H. MicroRNAs as biomarkers in leukemia. Stem Cell Invest 2014; 1: 11.
27. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4): 424-47.
28. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. J Clin Oncol 2017; 35(9): 934-46.
29. Song Y, Zhao Y, Ding X, Wang X. microRNA-532 suppresses the PI3K/Akt signaling pathway to inhibit colorectal cancer progression by directly targeting IGF-1R. Am J Cancer Res 2018; 8(3): 435-49.

30. Ge J, Chen Z, Wu S, Chen J, Li X, Li J, et al. Expression levels of insulin-like growth factor-1 and multidrug resistance-associated protein-1 indicate poor prognosis in patients with gastric cancer. Digestion 2009; 80(3): 148-58.
31. Chen L, Jiang X, Chen H, Han Q, Liu C, Sun M. microRNA-628 inhibits the proliferation of acute myeloid leukemia cells by directly targeting IGF-1R. OncoTargets Ther 2019; 12: 907.
32. Gong JN, Yu J, Lin HS, Zhang XH, Yin XL, Xiao Z, et al. The role, mechanism and potentially therapeutic application of microRNA-29 family in acute myeloid leukemia. Cell Death Diff 2014; 21(1): 100-12.
33. Gerloff D, Grundler R, Wurm AA, Bräuer-Hartmann D, Katzerke C, Hartmann JU, et al. NF-κB/STAT5/miR-155 network targets PU. 1 in FLT3-ITD-driven acute myeloid leukemia. Leukemia 2015; 29(3): 535-47.
34. Jiang MJ, Dai JJ, Gu DN, Huang Q, Tian L. MicroRNA-7 inhibits cell proliferation of chronic myeloid leukemia and sensitizes it to imatinib in vitro. Biochem Biophys Res Commun 2017;494(1-2):372-78.
35. Yates LA, Norbury CJ, Gilbert RJ. The long and short of microRNA. Cell 2013; 153(3): 516-9.
36. Kharas MG, Janes MR, Scarfone VM, Lilly MB, Knight ZA, Shokat KM, et al. Ablation of PI3K blocks BCR-ABL leukemogenesis in mice, and a dual PI3K/mTOR inhibitor prevents expansion of human BCR-ABL+ leukemia cells. J Clin Invest 2008; 118(9): 3038-50.
37. Kaymaz BT, Günel NS, Ceyhan M, Çetintaş VB, Özel B, Yandım MK, et al. Revealing genome-wide mRNA and microRNA expression patterns in leukemic cells highlighted "hsa-miR-2278" as a tumor suppressor for regain of chemotherapeutic imatinib response due to targeting STAT5A. Tumor Biol 2015; 36(10): 7915-27.
38. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 2013; 381(9881): 1943-55.
39. Kaspers GJL, Pieters R, Veerman AJP. Drug Resistance in Leukemia and Lymphoma III. Boston, MA: Springer; 1999.
40. Chen P, Shen T, Wang H, Ke Z, Liang Y, Ouyang J, et al. MicroRNA-185-5p restores glucocorticoid sensitivity by suppressing the mammalian target of rapamycin complex (mTORC) signaling pathway to enhance glucocorticoid receptor autoregulation. Leuk Lym 2017; 58(11): 2657-67.
41. Nemes K, Csóka M, Nagy N, Márk Á, Váradi Z, Dankó T, et al. Expression of certain leukemia/lymphoma related microRNAs and its correlation with prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. Pathol Oncol Res 2015; 21(3): 597-604.
42. Chiorazzi N, Rai KR, Ferrarini M. Chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2005; 352(8): 804-15.
43. Munk Pedersen I, Reed J. Microenvironmental interactions and survival of CLL B-cells. Leuk Lym 2004; 45(12): 2365-72.
44. Longo PG, Laurenti L, Gobessi S, Sica S, Leone G, Efremov DG. The Akt/Mcl-1 pathway plays a prominent role in mediating antiapoptotic signals downstream of the B-cell receptor in chronic lymphocytic leukemia B cells. Blood 2008; 111(2): 846-55.
45. Liu L, Meng T, Zheng X, Liu Y, Hao R, Yan Y, et al. Transgelin 2 promotes paclitaxel resistance, migration, and invasion of breast Cancer by directly interacting with PTEN and activating PI3K/Akt/GSK-3β pathway. Mol Cancer Ther 2019; 18(12): 2457-68.
46. Palomero T, Sulis ML, Cortina M, Real PJ, Barnes K, Ciofani M, et al. Mutational loss of PTEN induces resistance to NOTCH1 inhibition in T-cell leukemia. Nat Med 2007; 13(10): 1203-10.
47. Zou ZJ, Zhang R, Fan L, Wang L, Fang C, Zhang LN, et al. Low expression level of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten predicts poor prognosis in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lym 2013; 54(6): 1159-64.
48. Zou Z-J, Fan L, Wang L, Xu J, Zhang R, Tian T, et al. miR-26a and miR-214 down-regulate expression of the PTEN gene in chronic lymphocytic leukemia, but not PTEN mutation or promoter methylation. Oncotarget 2015; 6(2): 1276-85.
49. Weiss MB, Abel EV, Dadpey N, Aplin AE. FOXD3 modulates migration through direct transcriptional repression of TWIST1 in melanoma. Mol Cancer Res 2014; 12(9): 1314-23.
50. Luo GF, Chen CY, Wang J, Yue HY, Tian Y, Yang P, et al. FOXD3 may be a new cellular target biomarker as a hypermethylation gene in human ovarian cancer. Cancer Cell Int 2019; 19: 44.
51. Namazi F, Ketabchi F, Moghimi M, Hadi N. Expression of miR-485-3p and its Target FOXD3 in Chronic Lymphocytic Leukemia. Int J Med Lab 2020; 7(1): 23-9.
52. Han B, Wang S, Zhao H. MicroRNA-21 and microRNA-155 promote the progression of Burkitt's lymphoma by the PI3K/AKT signaling pathway. Int J Clin Exp Pathol 2020; 13(1): 89-98.
53. Go H, Jang JY, Kim PJ, Kim YG, Nam SJ, Paik JH, et al. MicroRNA-21 plays an oncogenic role by targeting FOXO1 and activating the PI3K/AKT pathway in diffuse large B-cell lymphoma. Oncotarget 2015; 6(17): 15035-49.
54. Barlogie B, Mitchell A, van Rhee F, Epstein J, Morgan GJ, Crowley J. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence. Blood 2014; 124(20): 3043-51.
55. Jagannath S. Pathophysiological underpinnings of multiple myeloma progression. J Manag Care Pharm 2008; 14(7 Suppl): 7-11.
56. Naymagon L, Abdul-Hay M. Novel agents in

the treatment of multiple myeloma: a review about the future. J Hematol Oncol 2016; 9(1): 52.
57. Björkstrand B, Gahrton G. High-dose treatment with autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: past, present, and future. Semin Hematol 2007; 44(4): 227-33.
58. Jiang Y, Chang H, Chen G. Effects of microRNA‑20a on the proliferation, migration and apoptosis of multiple myeloma via the PTEN/PI3K/AKT signaling pathway. Oncol Lett 2018; 15(6): 10001-7.
59. Amodio N, Di Martino M, Foresta U, Leone E, Lionetti M, Leotta M, et al. miR-29b sensitizes multiple myeloma cells to bortezomib-induced apoptosis through the activation of a feedback loop with the transcription factor Sp1. Cell Death Dis 2012; 3(11): e436-e36.
60. Yang N, Chen J, Zhang H, Wang X, Yao H, Peng Y, et al. LncRNA OIP5-AS1 loss-induced microRNA-410 accumulation regulates cell proliferation and apoptosis by targeting KLF10 via activating PTEN/PI3K/AKT pathway in multiple myeloma. Cell Death Dis 2017; 8(8): e2975-e75.
61. Gowda PS, Wildman BJ, Trotter TN, Xu X, Hao X, Hassan MQ, et al. Runx2 suppression by miR-342 and miR-363 inhibits multiple myeloma progression. Mol Cancer Res 2018; 16(7): 1138-48.
62. Sander S, Calado DP, Srinivasan L, Köchert K, Zhang B, Rosolowski M, et al. Synergy between PI3K signaling and MYC in Burkitt lymphomagenesis. Cancer cell 2012; 22(2): 167-79.
63. Lee KB, Byun HJ, Park SH, Park CY, Lee SH, Rho SB. CYR61 controls p53 and NF-κB expression through PI3K/Akt/mTOR pathways in carboplatin-induced ovarian cancer cells. Cancer Lett 2012; 315(1): 86-95.
64. dos Santos Ferreira AC, Robaina MC, de Rezende LMM, Severino P, Klumb CE. Histone deacetylase inhibitor prevents cell growth in Burkitt's lymphoma by regulating PI3K/Akt pathways and leads to upregulation of miR-143, miR-145, and miR-101. Ann Hematol 2014; 93(6): 983-93.
65. Wang WZ, Pu QH, Lin XH, Liu MY, Wu LR, Wu QQ, et al. Silencing of miR-21 sensitizes CML CD34+ stem/progenitor cells to imatinib-induced apoptosis by blocking PI3K/AKT pathway. Leuk Res 2015; 39(10): 1117-24.
66. Yuan T, Yang Y, Chen J, Li W, Zhang Q, Mi Y, et al. Regulation of PI3K signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia: a novel PTEN/Ikaros/miR-26b mechanism reveals a critical targetable role for PIK3CD. Leukemia 2017; 31(11): 2355-64.