View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Repository of Research and Investigative Information

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره بیستم، شمارهٔ ۴، فروردین ۱۳۹۷، صفحه ۱۶-۱۲

گزارش کوتاه

ارتباط miR-451 و miR-21 در پلاسما با متاستاز به گره‌های لنفاوی در سرطان سینه

مریم معتمدی (MSc)[۱]، مرتضی هاشم زاده چالشتری (PhD)[۱]، ثریا قاسمی (PhD)[۱*]، سلیمان خیری (PhD)[۲]، علی حاجی غلامی (MD)[۳]

۱-مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم پایه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۲-گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
۳-دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت: ۹۶/۶/۱۲، اصلاح: ۹۶/۹/۱۱، پذیرش: ۹۶/۱۰/۴

خلاصه

سابقه و هدف: بیان برخی microRNAs (miRNAs) شناور در مایعات زیستی در افراد سالم و سرطانی تفاوت دارد. miRNAs شناور به دلیل پایداری و حساسیت بالا، سهولت اندازه‌گیری و اختصاصیت از جهت ارتباط با وضعیت‌های مختلف سرطان، کلاس جدیدی از بیومارکرهای سرطانی هستند. با توجه به نقش miR-451 و miR-21 در متاستاز برخی سرطان‌ها، هدف از انجام این پژوهش، بررسی تفاوت بیان miR-451 و miR-21 در پلاسمای بیماران سرطان سینه با و بدون متاستاز به گره های لنفاوی می باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی-تحلیلی، نمونه‌های خون ۴۷ زن مبتلا به سرطان سینه و ۲۴ زن سالم با تائید ماموگرافی، جمع‌آوری و پلاسما جداسازی گردید. وجود یا فقدان متاستاز گره‌های لنفاوی با نظر انکولوژیست مشخص شده و میزان بیان miR-451 و miR-21 با روش Real-Time PCR در پلاسمای افراد مورد مطالعه بررسی گردید.

یافته ها: میانه نسبت بیان miR-451 در بیماران سرطان سینه با متاستاز گره‌های لنفاوی و فاقد متاستاز گره‌های لنفاوی به ترتیب ۱/۷۳۹ و ۳/۸۷۱ بود و بیان آن در بیماران دارای متاستاز نسبت به بیماران فاقد متاستاز ۰/۴۴۲ برابر کاهش داشت (p=۰/۰۳۱). میانه نسبت بیان miR-21 در بیماران دارای متاستاز گره‌های لنفاوی و در بیماران فاقد متاستاز به ترتیب ۵/۰۹۲ و ۲/۱۵۷ بوده و بیان آن در وضعیت متاستاز نسبت به عدم متاستاز ۲ برابر افزایش داشت (p=۰/۰۲۹).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که کاهش بیان miR-451 و افزایش بیان miR-21، در پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان سینه با وضعیت متاستاز به گره‌های لنفاوی ارتباط دارد.

واژه های کلیدی: سرطان سینه، متاستاز گره لنفاوی، miR-451، miR-21.

مقدمه

سرطان سینه شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. عود و متاستاز، اصلی‌ترین علت مرگ و میر ناشی از این سرطان می‌باشند (۱). وضعیت متاستاز به گره‌های لنفاوی از مهم‌ترین عوامل پیش‌آگهی دهنده سرطان سینه بوده و در تصمیم گیری‌های بالینی، انتخاب جراحی مناسب و نتایج درمان اهمیت زیادی دارد (۲). این پارامتر از شاخص‌های وضعیت زنده ماندن بیماران است (۳). اکثر روش‌ها و بیومارکرهای تشخیصی متداول در سرطان سینه قادر به شناسایی گره‌های لنفاوی متاستاتیک نبوده و از سویی روش‌های پذیرفته شده مانند نقشه‌برداری لنفاوی و بیوپسی گره‌های لنفاوی نگهبان در همه بیماران قابل اجرا نمی‌باشند (۴). بنابراین شناسایی بیومارکرهایی غیرتهاجمی جهت پیگیری متاستاز گره‌های لنفاوی، اهمیت زیادی دارد. miRNAs کلاسی از RNAs غیرکد کننده می‌باشند. پروفایل‌های بیانی microRNAs پتانسیلهای بالایی در تشخیص اختصاصی سرطان‌های مختلف و نیز مراحل و وضعیت‌های پاتولوژیکی متفاوت از یک نوع سرطان دارند (۵). در سرطان سینه، در سلول‌های توموری و برخی مایعات زیستی مانند پلاسما بیان miR-451 و miR-21 از تنظیم خارج می‌شود(۷و۶). در بسیاری از مطالعات به نقش miR-21 به عنوان آنکومیری کلیدی اشاره شده و مشخص گردیده، افزایش بیان miR-21 در بافت توموری با شروع، پیشرفت یا متاستاز برخی سرطان‌ها ارتباط دارد (۸و۱). از سوی دیگر miR-451 مهارکننده توموری است. ازین رو، کاهش بیان این miRNA با مراحلی از سرطان سینه نقش دارد (۹). با توجه به اهمیت وضعیت متاستاز گره‌های لنفاوی در راستای مدیریت بهتر سرطان سینه در جهت استفاده از پروتکل درمانی مناسب (۲) و با توجه به نقش miR-451 و miR-21 در متاستاز (۹)، در مطالعه حاضر برای اولین بار به بررسی غیرتهاجمی تغییرات احتمالی سطح بیان این دو miRNA در پلاسمای خون بیماران مبتلا به سرطان سینه در ارتباط با وضعیت متاستاز به گره‌های لنفاوی در مقایسه با افراد سالم پرداخته شد. با ادامه این مطالعه در آینده شاید بتوان ازین دو miRNA به عنوان بیومارکر غیرتهاجمی جهت تشخیص متاستاز سرطان سینه به گره های لنفاوی استفاده نمود.

این مقاله حاصل پایان نامه مریم معتمدی دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر ثریا قاسمی
آدرس: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی، پژوهشگاه علوم پایه سلامت، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی. تلفن: ۰۳۸-۳۳۳۳۱۴۷۱
E-mail: sorayya.ghasemi@gmail.com

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد با کد IR.SKUMS.REC.۱۳۹۴.۱۷۸ خون محیطی ۴۷ زن مبتلا به سرطان سینه و ۲۴ زن سالم جمع آوری شد. زنان مبتلا به هر چهار مرحله سرطان سینه و از نوع داکتال کارسینوما وارد مطالعه شدند. افراد سالم نیز با میانگین سنی مشابه زنان بیمار که در مدت نمونه‌گیری ماموگرافی انجام داده و سلامت آن‌ها مشخص شده بود انتخاب شدند. تائید سلامت یا بیماری زنان مورد مطالعه با انجام معاینه یا ملاحظه گزارش ماموگرافی توسط پزشک آنکولوژیست، انجام گرفت (۱۰).

نمونه‌ها پس از اخذ رضایت نامه کتبی و طی ۱۸ ماه، مهر ۱۳۹۴ لغایت اسفند ۱۳۹۵، از بیمارستانهای سیدالشهداء اصفهان و پارسیان شهرکرد جمع آوری گردیدند. اطلاعات بالینی از قبیل مرحله سرطان، وجود یا عدم وجود متاستاز به گره‌های لنفاوی پس از جراحی بیماران و ارسال نمونه توده به آزمایشگاه، توسط پزشک پاتولوژیست تعیین شده بود.

با سانتریفوژ خون در شرایط ۷ دقیقه و با دور ۲۵۰۰ RPM، پلاسمای خون از دیگر قسمت‌ها جدا شد. بیان متغیرهای miR-451 و miR-21 در دو گروه بیماران سرطان سینه (واجد/فاقد متاستاز گره‌های لنفاوی) با Real-Time PCR مورد سنجش قرار گرفتند. از ۲۵۰µl نمونه‌های پلاسما، miRNAs با استفاده از کیت (exiqon, 300112) استخراج شد. به دنبال آن سنتز cDNA با استفاده از کیت (۰۰۱۰۱۰۰۵، پارس ژنوم) و بر اساس پروتکل شرکت انجام شد. واکنش Real-TimePCR با استفاده از SYBRGreen (Takara،RRS20Q) و پرایمرهای مخصوص miR-451، miR-21 و ژن کنترل داخلی U6snRNA (۰۰۱۰۱۰۰۷، پارس ژنوم) صورت گرفت. واکنش Real-TimePCR با سه بار تکرار برای هر نمونه انجام شد. نسبت بیان (Expression Ratio) برای miR-21 و miR-451 در پلاسمای بیماران نسبت به افراد سالم، از طریق فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه گردید که در آن $\Delta\Delta Ct=\Delta Ct_{sample(patient)}-$ و $\Delta Ct=Ct_{interested\ miRNA}-Ct_{U6snRNA}$ $\Delta Ct_{control}$ بود. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۸ (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) و آزمون آنالیز واریانس و آزمون دقیق فیشر به منظور مقایسه بین دو گروه و از تست داده‌های ناپارامتری Mann-whitney U test برای مقایسه تغییرات بیان صورت گرفت و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی متغیرها: مشخصات کلینوپاتولوژی: میانگین سنی زنان سالم و بیمار به ترتیب ۱۴/۳±۴۵/۶ و ۱۰±۴۹/۶ سال بود. ۲۹ نفر از ۴۷ زن مبتلا به سرطان پستان متاستاز به گره‌های لنفاوی داشتند(جدول ۱).

ارتباط بیان miR-451 در پلاسما با متاستاز گره‌های لنفاوی: میانه نسبت بیان miR-451 در بیماران سرطان سینه با متاستاز گره¬های لنفاوی و فاقد متاستاز به گره¬های لنفاوی به ترتیب ۱/۷۳۹ و ۳/۸۷۱ بود. از این رو، بیان miR-451، در پلاسمای بیماران دارای متاستاز نسبت به بیماران فاقد متاستاز ۰/۴۴۲ برابر کاهش داشت (p=۰/۰۳۱) (نمودار ۱ -الف).

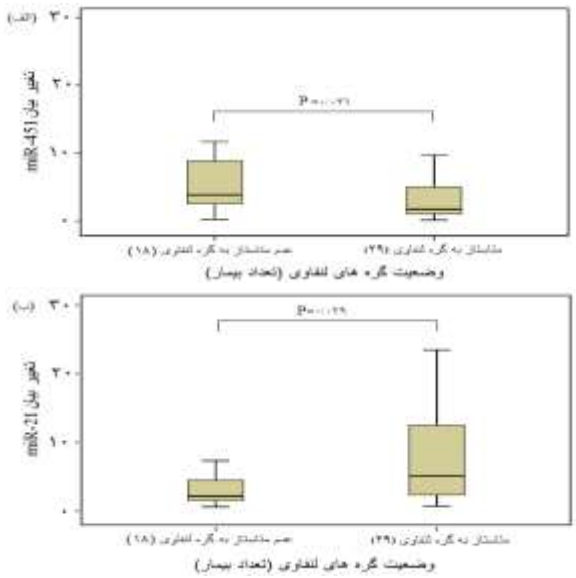
ارتباط بیان miR-451 در پلاسما با سایر ویژگی‌های بالینی: تغییرات بیان miR-451 در ارتباط با وضعیت ER، PR، Her2 و مرحله سرطان سینه معنی‌دار نشد (به ترتیب p=۰/۶۸۲،p=۰/۹۷۳،p=۰/۸۲۳ و p=۰/۳۴۴).

ارتباط بیان miR-21 در پلاسما با متاستاز گره‌های لنفاوی: میانه نسبت بیان miR-21 در بیماران دارای متاستاز گره¬های لنفاوی و در بیماران فاقد متاستاز به ترتیب ۵/۰۹۲ و ۲/۱۵۷ بود. بیان miR-21 در وضعیت متاستاز نسبت به عدم متاستاز ۲ برابر افزایش داشت (p=۰/۰۲۹) (نمودار ۱-ب).

ارتباط بیان miR-21 در پلاسما با سایر ویژگی‌های بالینی: در مطالعه حاضر، تغییرات بیان miR-21 در ارتباط با وضعیت ER، PR، Her2 و مرحله سرطان سینه معنی‌دار نشد (به ترتیب p=۰/۹۱۱، p=۰/۸۱۵، p=۰/۵۰۲ و p=۰/۳).

جدول ۱. مشخصات کلینوپاتولوژیکی در بیماران مورد بررسی: تعداد هر بیمار از نظر متغیرهای مورد بررسی نشان داده شده است

متغیر	سطح متغیر	تعداد در بیماران
مرحله	یک	۲
	دو	۱۷
	سه	۴
	چهار	۳
گیرندهER	مثبت	۱۸
	منفی	۵
گیرندهPR	مثبت	۱۶
	منفی	۷
گیرندهHer2/nu	مثبت	۵
	منفی	۱۸
متاستاز گره‌های لنفاوی	مثبت	۲۹
	منفی	۱۸



نمودار ۱. تغییرات بیانmiR-451 و miR-21 در ارتباط با متاستاز گره‌های لنفاوی در سرطان سینه: (الف) مربوط به تغییرات بیان miR-451 و (ب) تغییرات بیان miR-21 است. میزان بیان این دو microRNA با وجود متاستاز نسبت به عدم وجود متاستاز، به ترتیب ۰/۴۴۲ برابر کاهش (p=۰/۰۳۱) و ۲ برابر افزایش داشت (p=۰/۰۲۹).

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، تغییرات بیان پلاسمایی miR-451 وmiR-21 در بین بیماران مبتلا به سرطان سینه، با در نظر گرفتن متغیر وضعیت متاستاز به گره‌های لنفاوی در این بیماران تغییرات معنی داری نشان داد. شناسایی متاستاز گره‌های لنفاوی نقش بسیار مهمی در درمان سرطان سینه ایفا می‌کند و در انتخاب جراحی و درمان سیستماتیک پس از آن، نقش دارد (۴). مطالعات پیشین حاکی از نقش miR-451 به عنوان مهار کننده تومور در سرطان‌های مختلف می‌باشند. Pan و همکاران نشان دادند، اکثر ژن‌های هدف این miRNA مانند c-Myc، RAB14 و موارد دیگر، آنکوژن بوده و در مسیرهای تومورزایی و متاستاز نقش دارند. بدیهی است که نتایج بسیاری از مطالعات انجام شده بر روی سرطان‌های مختلف، حاکی از کاهش سطح بیان miR-451 در سلول‌های توموری می‌باشند (۱۱). نتایج حاضر نشان داد، بیان پلاسمایی miR-451، در ارتباط با متاستاز سرطان سینه کاهش می‌یابد. Bandres و همکاران نشان دادند، بیان پائین‌تر miR-451 با کم‌تر شدن زنده ماندن بیماران سرطان معده ارتباط دارد (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Wang و همکاران بر روی سرطان ریه انجام شده، مشخص شد کاهش بیان miR-451 با مراحل پیشرفته‌تر، متاستاز به گره‌های لنفاوی و تمایز تومور ارتباط دارد (۱۳).

غلظت پلاسمایی miR-21 در بیماران دارای متاستاز گره‌های لنفاوی در مقایسه با بیماران فاقد متاستاز گره‌های لنفاوی، بیشتر بود. این یافته نیز هم‌سو با برخی مطالعات مشابه در این زمینه می‌باشد. مطالعه Yan و همکاران بر روی بافت توموری سینه در مقایسه با بافت‌های سالم اطراف صورت گرفت و مشخص شد بیان بالاتر و افزایش یافته miR-21 با مراحل پیشرفته‌تر سرطان، وجود متاستاز به گره‌های لنفاوی ارتباط دارد (۱۴). در مطالعه Ota و همکاران روی بافت مغز استخوان مبتلان به سرطان سینه مشخص گردید، بیماران واجد متاستاز به گره¬های لنفاوی در مقایسه با بیماران فاقد متاستاز بیان بالاتری از miR-21 داشتند (۱۵). بدلیل ارزش بالاتر بررسی‌های غیرتهاجمی نسبت به بیوپسی، در مطالعه حاضر استفاده از پلاسما در مقابل نمونه‌های بافتی در بررسیهای قبلی، استفاده شده است. نتایج پیشنهاد می‌کند بیان miR-21 هنگام پیشرفت بیماری و مخصوصا هنگام متاستاز افزایش می‌یابد. Melnik و همکاران نشان دادند miR-21 آنکومیری کلیدی بوده و در بسیاری از سرطان‌ها، سطح بیان آن افزایش می‌یابد. حفظ سیگنال تکثیر، فرار از مهار کننده‌های رشد، فعال کردن تهاجم و متاستاز، القای آنژیوژنز و استرس اکسیداتیو و همچنین ناپایداری ژنتیکی از نقش‌های آن می‌باشند (۱۶). Zhu و همکاران نشان دادند، PDCD4 (programmed cell death protein) و Maspin از اهداف miR-21 هستند که در کاهش پتانسیل تهاجم و متاستاز در سرطان سینه نقش دارند. بنابراین miR-21 با هدف گرفتن ژن‌های مهارکننده متاستاز، در تهاجم سلول-های توموری حائز اهمیت است (۱۷). در مجموع این مطالعات می‌توانند توضیح دهنده علت ارتباط افزایش بیشتر در بیانmiR-21 و کاهش بیش‌تر در سطح بیان miR-451 به موازات وجود متاستاز به گره‌های لنفاوی باشند. می‌توان نتیجه گرفت، با تغییرات معنی‌دار سطح بیان miR-451 و miR-21 در ارتباط با متاستاز گره‌های لنفاوی در بیماران سرطان سینه و از سویی به دلیل بررسی تغییرات بیان در پلاسمای بیماران که در مقایسه با نمونه‌های بافتی در مطالعات قبلی، کم تهاجمی است، بنابراین شاید بتوان از این دو در تعیین پیش‌آگهی وضعیت متاستاز و در نتیجه تعیین راهکارهای درمانی استفاده نمود.

پیشنهادات: جهت تائید ارتباط میان ویژگی‌های بالینی سرطان سینه با تغییرات بیان miR-451 و miR-21 در پلاسمای بیماران و استفاده از آنها به عنوان بیومارکرهای پیش آگهی دهنده در سرطان سینه، پیشنهاد می‌شود که مطالعه‌ای با حجم نمونه بیشتر در این راستا صورت پذیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مسئولین مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و همچنین از همکاری آقای دکتر فریبرز مکاریان و آقای دکتر محمد امیری تشکر و قدردانی می‌گردد.

The Association of miR-451 and miR-21 in Plasma with Lymph Node Metastases in Breast Cancer

M. Motamedi (MSc)[1], M. Hashemzadeh Chaleshtori (PhD)[1], S. Ghasemi (PhD) *[1], S. Kheiri (PhD)[2], A. Haji Gholami (MD)[3]

1.Cellular and Molecular Biology Research Center, Basic Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran
2.Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Public Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran
3.Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(4); Apr 2018; PP: 12-16
Received: Sep 3rd 2017, Revised: Dec 2nd 2017, Accepted: Dec 25th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: The expression of some circulating microRNAs (miRNAs) in biological fluids of healthy individuals is different from cancerous patients. circulating miRNAs are a new class of cancer biomarkers because of their high stability and sensitivity, ease of measurement and specificity due to their correlation with various cancer states. According to the miR-451 and miR-21 functions in the metastasis of some cancers, the aim of this study was to investigate the differences of expression levels of miR-451 and miR-21 in the plasma of breast cancer (BC) patients with and without lymph nodes metastasis (LNM).

METHODS: In this descriptive-analytical study, blood samples were collected from 47 women with BC and 24 healthy women with mammography confirmation. The presence/or absence of LNM was recognized from patients' medical records. The expression levels of miR-451 and miR-21 in the plasma, were investigated using Real-Time PCR.

FINDINGS: The median of expression of miR-451 in BC patients with LNM and without LNM was 1.739 and 3.187, respectively, and its expression in lymph node metastatic patients decreased 0.444 folds in comparison with non-metastatic patients (p=0.031). The median of expression of miR-21 in patients with LNM and in non-metastatic lymph nodes patients was 5.922 and 2.157, respectively, and its expression in metastatic status was 2 folds higher than non-metastatic (p=0.029).

CONCLUSION: The results of this study indicated that decreased miR-451 and increased miR-21 expression in plasma of BC patients was associated with LNM status.

KEY WORD: *Breast Cancer, Lymph Node Metastasis, miR-451, miR-21.*

Please cite this article as follows:

Motamedi M, Hashemzadeh Chaleshtori M, Ghasemi S, Kheiri S, Haji Gholami A. The Association of miR-451 and miR-21 in Plasma with Lymph Node Metastases in Breast Cancer. J Babol Univ Med Sci. 2018;20(4):12-16.

***Corresponding Author: S. Ghasemi (PhD)**
Address: Cellular-Molecular Research Center, Basic Health Sciences Institute, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran.
Tel: +98 38 33331471
E-mail: sorayya.ghasemi@gmail.com

References

1.Enayatrad M, Amoori N, Salehiniya H. Epidemiology and trends in breast cancer mortality in iran. Ir J Pub Health. 2015;44(3):430-1.

2.Cote R, Fpeterson H, Chaiwun B, et al. Role of immunohistochemical detection of lymph-node metastases in management of breast cancer. Lancet. 1999;354(9182):896-900.

3.Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181-7.

4.Chen W, Cai F, Zhang B, Barekati Z, Zhong XY. The level of circulating miRNA-10b and miRNA-373 in detecting lymph node metastasis of breast cancer: potential biomarkers. Tumor Biol. 2013;34(1):455-62.

5.Makarova JA, Shkurnikov MU, Wicklein D, Lange T, Samatov TR, Turchinovich AA, et al. Intracellular and extracellular microRNA: An update on localization and biological role. Progs Histochem Cytochem. 2016;20(3):282-302.

6.Erbes T, Hirschfeld M, Rücker G, Jaeger M, Boas J, Iborra S, et al. Feasibility of urinary microRNA detection in breast cancer patients and its potential as an innovative non-invasive biomarker. BMC Cancer. 2015;15(1):193.

7.Ng EK, Li R, Shin VY, Jin HC, Leung CP, Ma ES, et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection. PloS One. 2013;8(1):53141.

8.Wang G, Wang L, Sun S, Wu J, Wang Q. Quantitative measurement of serum microRNA-21 expression in relation to breast cancer metastasis in Chinese females. Ann Lab Med. 2015;35(2):226-32.

9.Bergamaschi A, Katzenellenbogen BS. Tamoxifen downregulation of miR-451 increases 14-3-3ζ and promotes breast cancer cell survival and endocrine resistance. Oncogene. 2012;31(1):39-47.

10.Smith RA, Manassaram-Baptiste D, Brooks D, Doroshenk M, Fedewa S, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2015: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA: Cancer J Clin. 2015;65(1):30-54.

11.Pan X, Wang R, Wang Z-X. The potential role of miR-451 in cancer diagnosis, prognosis, and therapy. Mol Cancer Ther. 2013;12(7):1153-62.

12.Bandres E, Bitarte N, Arias F, Agorreta J, Fortes P, Agirre X, et al. microRNA-451 regulates macrophage migration inhibitory factor production and proliferation of gastrointestinal cancer cells. Clin Cancer Res. 2009;15(7):2281-90.

13.Wang R, Wang Z, Yang J, Pan X, De W, Chen L. MicroRNA-451 functions as a tumor suppressor in human non-small cell lung cancer by targeting ras-related protein 14 (RAB14). Oncogene. 2011; 30(23): 2644.

14.Yan L-X, Huang X-F, Shao Q, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. Rna. 2008; 14(11): 2348-60.

15.Ota D, Mimori K, Yokobori T, Uchi R, Hirata H, Hisateru Komatsuet al. Identification of recurrence-related microRNAs in the bone marrow of breast cancer patients. Inter J Oncol. 2011;38(4):955.

16.Melnik BC. MiR-21: an environmental driver of malignant melanoma?. J Translat Med. 2015;13(1):202.

17.Zhu H, Wu H, Liu X, Evans BR, Medina DJ, Liu CG, et al. Role of MicroRNA miR-27a and miR-451 in the regulation of MDR1/P-glycoprotein expression in human cancer cells. Biochem Pharmacol. 2008;76(5):582-8.