

اهمیت انواع ملکول‌های RNA موجود در پلاکت‌ها جهت تشخیص و نظارت بر پیشرفت تومور

ابوالفضل کلانتری^۱، افسانه توسلی^۲، گلناز مینائیان^۳، سیمیا کلانتری^{۴،۵}

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: پلاکت‌ها، قطعات سلولی چند منظوره هستند که به وفور در خون گردش می‌کنند و می‌توانند توسط محیط خود آموزش ببینند. پلاکت‌ها به طور فعال محتوای اسید نوکلئیک خود را در پاسخ به شرایط پاتولوژیک موضعی و سیستمیک تغییر می‌دهند و می‌توانند از طریق حمایت از رشد، بقا و انتشار سلول‌های تومور در توسعه و پیشرفت سرطان نقش داشته باشند. در مطالعه‌ی حاضر، اهمیت RNAs موجود در پلاکت‌ها به عنوان نشانگرهای زیستی کمتر تهاجمی جهت تشخیص زودهنگام سرطان‌ها و همچنین پیگیری پیشرفت تومور، مورد بررسی قرار گرفته است.

روش‌ها: این مطالعه از نوع مروری بوده و برای جمع‌آوری مقالات مرتبط از پایگاه‌های معتبر علمی نظیر PubMed، Web of Science، Scopus و Google Scholar استفاده شده است.

یافته‌ها: محتوای اسید نوکلئیک پلاکت‌ها هم توسط مولد آن‌ها (مگاکاربوسیت) و هم واسطه‌هایی مانند سلول‌های توموری فراهم می‌شود. انواع مختلف RNA کدکننده و غیر کدکننده محتوای اسید نوکلئیک پلاکت‌ها را تشکیل می‌دهند و سلول‌های توموری از مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم بر محتوای RNA پلاکتی در پلاکت‌های آموزش دیده با تومور (Tumor-educated platelets) TEP تأثیر می‌گذارند.

نتیجه‌گیری: با پیشرفت در فناوری‌های مولکولی و در نتیجه پیش عمیق در مورد مشخصات TEP RNAs، از جمله کشف RNAs تنظیم‌کننده کوچک و طولانی‌تر، امکان تجزیه و تحلیل پروفایل TEP RNA به عنوان منبع جدیدی برای تشخیص زودهنگام سرطان فراهم شده است.

واژگان کلیدی: نشانگرهای زیستی توموری؛ پلاکت‌های خون؛ RNA؛ پلاکت‌های آموزش دیده با تومور

ارجاع: کلانتری ابوالفضل، توسلی افسانه، مینائیان گلناز، کلانتری سیمیا. اهمیت انواع ملکول‌های RNA موجود در پلاکت‌ها جهت تشخیص و نظارت

بر پیشرفت تومور. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۵۳): ۲۸-۱۵

مقدمه

امیدوارکننده و تکنیک بالقوه در حوزه‌ی تشخیص سرطان است، که می‌تواند بر مشکل دسترسی به بافت تومور غلبه کند و نیز امکان نظارت بیشتر بر پویایی تومور را فراهم نماید. چرا که بررسی بیوپسی مایع به طور بالقوه اجازه می‌دهد تا یک پروفایل مولکولی جامع از تومور در ارتباط با ریز محیط اطراف آن ارائه شود (۴، ۵).

بیوم مایع که از مایع مغزی نخاعی، بزاق، سرم، پلاسما، پلاسمای منی و ادرار تشکیل شده است، به عنوان یک منبع بالقوه برای بیوپسی مایع مورد بررسی قرار گرفته است (۶). به طور خاص، بیوپسی‌های

یک استراتژی در حال ظهور برای جلوگیری از مرگ ناشی از سرطان، تمرکز بر تشخیص زودهنگام تومورهای اولیه و عودکننده‌ی آن است (۱). در حال حاضر، تومورهای جامد به جز در موارد بسیار نادر، با تجزیه و تحلیل پاتولوژیک بافت تومور به طور قطعی تشخیص داده می‌شوند. با این حال، جراحی به تنهایی همیشه بافت کافی برای ایجاد یک پروفایل ژنتیکی کامل برای بررسی مناسب در جهت یافتن درمان مناسب را فراهم نمی‌کند (۲، ۳). از این‌رو، بیوپسی مایع یک ابزار کمتر تهاجمی

۱- کارشناسی ارشد، گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری، واحد طراحی دارو و بیوانفورماتیک، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

۳- کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات علوم و فناوری آزمایشگاهی تشخیصی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۴- دکترای تخصصی، گروه تصویربرداری مولکولی، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

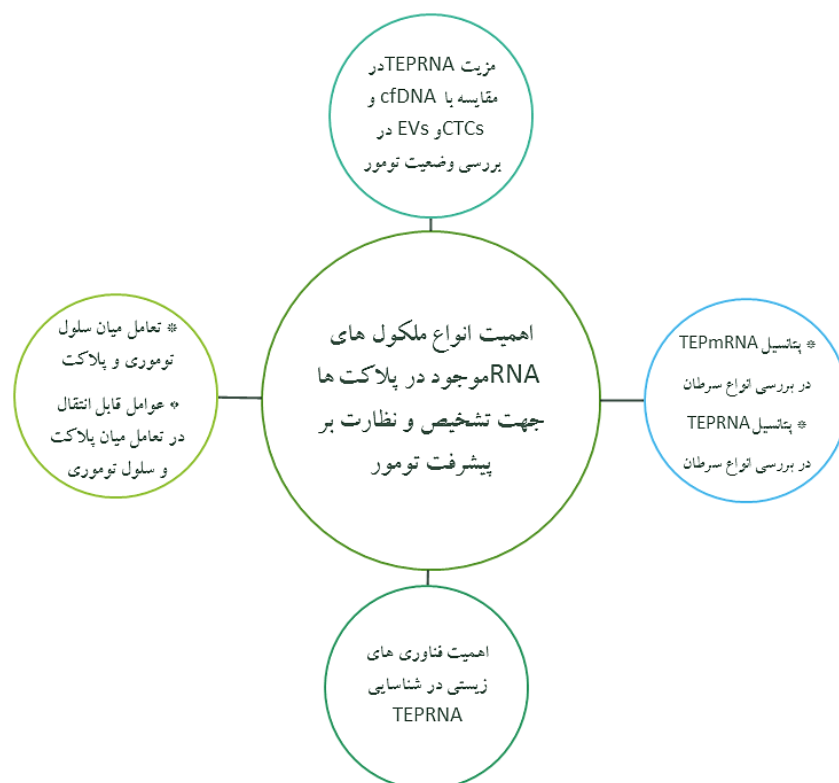
۵- گروه پزشکی بازساختی (REMED)، شبکه‌ی جهانی آموزش و تحقیقات علمی (USERN)، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: سیمیا کلانتری؛ دکترای تخصصی، گروه تصویربرداری مولکولی، دانشکده‌ی فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

Email: sm.kalantari@sbm.ac.ir

پاسخ دهنده‌ی اولیه به اختلالات موضعی و سیستمیک در بدن انسان در نظر گرفت (۱۵). گزارش‌های مربوط به دهه‌های قبل در رابطه با نقش پلاکت‌ها در تشخیص و پیش‌آگهی سرطان مبتنی بر خون در انواع و مراحل مختلف تومور نشان می‌دهد که شمارش پلاکت (۱۶)، اندازه‌ی پلاکت (۱۷) و نشانگرهای پروتئین پلاکتی مانند P-سلکتین، همچنین استفاده از فاکتور پلاکتی ۴ (۹)، ترومبوسپوندين و ترومبوپوئیتین (۱۸) به طور بالقوه جهت تشخیص کاربرد داشته است. از نظر عملکردی، رشد تومور با واکنش‌پذیری بیش از حد پلاکت مرتبط است و چندین مطالعه تغییرات در تعداد پلاکت‌ها و نسبت پلاکت‌های جوان شبکه دار «غنی از RNA» به کل جمعیت پلاکتی را در طی درمان تومور با جراحی و شیمی‌درمانی نشان می‌دهد (۹). به این ترتیب این مشاهدات حاکی از آن است که پلاکت‌ها می‌توانند در طول رشد و درمان تومور به صورت واکنشی پاسخ دهند. از این‌رو، بنابر آنچه گفته شد، هدف از مطالعه‌ی حاضر، مروری بر کاربرد انواع RNA پلاکتی به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه جهت توسعه‌ی روش‌های کمتر تهاجمی در تشخیص به موقع انواع سرطان و بررسی وضعیت تومور می‌باشد. خلاصه‌ای از مباحث بررسی شده در این مطالعه در شکل ۱ آورده شده است.

مایع مبتنی بر خون، منابع زیستی مفیدی برای آزمایش‌های مولکولی نسل بعدی در جهت شناسایی آسان و مکرر نشانگرهای زیستی تشخیصی، پیش‌آگهی دهنده، پیش‌بینی‌کننده و نظارتی سرطان هستند (۷-۹). منابع زیستی بیوپسی مایع مبتنی بر خون شامل سلول‌های تک هسته‌ای (از جمله لکوسیت‌ها، سلول‌های تومور در گردش) (Circulating tumor cells) CTCs (۱۰) و سلول‌های اندوتلیال در گردش، همچنین محتویات پلاسما و سرم (از جمله وزیکول‌های خارج سلولی EVs (Extracellular vesicles) (۱۱)، DNA بدون سلول cfDNA (cell-free DNA) (۱۲)، RNA عاری از سلول، پروتئین‌های پلاسما و متابولیت‌ها) می‌باشند (۶). پلاکت‌های خون نیز به عنوان یک منبع زیستی نسبتاً جدید برای تشخیص سرطان به این مجموعه از منابع زیستی مبتنی بر خون پیوسته‌اند (۱۳، ۱۴). تمامی این منابع بیولوژیکی موجود به عنوان مخازن قدرتمندی از نشانگرهای زیستی سرطان در نظر گرفته می‌شوند که به تشخیص و درمان زودهنگام و همچنین پزشکی دقیق سرطان کمک می‌کنند. از آن‌جا که پلاکت‌های در گردش با سلول‌ها و مولکول‌های مختلف در جریان خون تعامل دارند و پروفایل ملکولی آن‌ها در پاسخ به شرایط خارج سلولی تغییر می‌کند، می‌توان آن‌ها را به عنوان



شکل ۱. چکیده تصویری از مباحث مورد بررسی در مقاله‌ی حاضر

مزیت استفاده از RNA پلاکتی در مقایسه با با cfDNA, CTCs و EVs در بررسی وضعیت تومور

همه‌ی سلول‌ها، از جمله سلول‌های توموری، قطعات کوچکی از DNA را در جریان خون آزاد می‌کنند که به عنوان DNA بدون سلول (cfDNA) شناخته می‌شود. cfDNA خون را می‌توان با روش‌های پیشرفته جداسازی و به سرعت توالی‌یابی کرد، تا وجود DNA جهش یافته تومور در گردش خون تأیید شود، که البته جداسازی cfDNA به تکنیک‌های بسیار حساس نیاز دارد (۱۹). اخیراً مشخص شده است که تجزیه و تحلیل cfDNA جهش یافته برای تشخیص سرطان در مراحل اولیه ممکن است با وجود cfDNA جهش یافته در افراد بدون سرطان اشتباه گرفته شود (۱، ۴). این مسأله را می‌توان یک شکست در تشخیص زود هنگام سرطان مبتنی بر خون از طریق آنالیزهای جهشی در نظر گرفت. جهش‌های cfDNA اندازه‌گیری شده در خون در ابتدا به‌طور مستقیم و فقط از سلول‌های سرطانی مشتق شده‌اند و از این رو بر هر اندازه‌گیری جایگزینی جهت شناسایی نشانگرهای توموری ترجیح داده می‌شوند. با این حال، cfDNA جهش یافته مرتبط با پیری (غیر سرطانی) نیز ممکن است بر ویژگی این نشانگرهای مستقیم سرطانی فرضی تأثیر بگذارد. البته تشخیص عود تومور از طریق cfDNA جهش یافته ممکن است کمتر تحت تأثیر حضور مولکول‌های cfDNA جهش یافته مرتبط با سن قرار گیرد، به ویژه اگر جهش‌های خاص و منحصر به فرد از بیوپسی بافت تومور اولیه از طریق cfDNA قابل ردیابی باشد. حرکت به سمت الگوهای cfDNA متیله نیز ممکن است بر برخی از محدودیت‌های cfDNA جهش یافته برای تشخیص سرطان در مراحل اولیه غلبه کند. لازم به ذکر است که الگوهای متیلاسیون cfDNA، مانند RNA پلاکتی، می‌تواند از منابع مختلف، از جمله سلول‌های استرومائی و ایمنی و نه تنها از سلول‌های توموری مشتق شود (۱).

جایگزین‌ها cfDNA خون برای شناسایی DNA تومور در گردش می‌تواند استفاده از پلاسمای خون جهت به دست آوردن CTCs کامل یا EVs خارج شده توسط سلول‌های تومور و تجزیه و تحلیل محتوای اسید نوکلئیک آن‌ها باشد. اما فراوانی اندک CTCs و مشکلات مربوط به تشخیص قابل اعتماد آن‌ها یک چالش باقی مانده است. همچنین جداسازی EVs مشتق از تومور که از نظر اندازه‌ی متغیر هستند و نیز جداسازی آن‌ها از آگزوزوم‌های طبیعی، چالش‌های فنی را به همراه دارد (۱۹). در مقابل، پلاکت‌ها به تعداد زیاد در جریان خون وجود دارند و به راحتی قابل جداسازی هستند. آن‌ها فاقد هسته می‌باشند اما حاوی رونوشت‌های pre-mRNA هستند که می‌تواند به mRNA بالغ تبدیل شده و پس از فعال شدن توسط

سیگنال‌های خارجی به هزاران پروتئین مختلف ترجمه شوند (۲۰). تا همین اواخر، تصور بر این بود که محتوای اسید نوکلئیک پلاکت‌ها به طور کامل توسط مگاکاریوسیت پیش‌ساز آن‌ها تعیین می‌شود. اما، اکنون به خوبی درک شده است که واسطه‌های بیشتری از جمله سلول‌های توموری، می‌توانند بر مجموعه‌ی RNA پلاکت‌ها تأثیر بگذارند. بنابراین ممکن است بتوان از RNA پلاکتی فردی و همچنین ردپای پیچیده RNA به عنوان نشانگرهای تشخیص زود هنگام انواع سرطان و نیز نظارت بر درمان آن‌ها استفاده کرد (۲۱). در یک مطالعه‌ی آینده‌نگر که توسط Best و همکاران در سال ۲۰۱۵ انجام شد، RNA پلاکتی بیماران سرطانی (تحت درمان و درمان نشده) در مراحل اولیه، متاستاز موضعی و متاستاز پیشرفته در مقایسه با افراد سالم مورد توالی‌یابی قرار گرفتند. در مجموع ۵۰۰۳ RNA کدکننده‌ی پروتئینی و غیر کدکننده در نمونه‌های اهداءکنندگان سالم و بیماران سرطانی شناسایی شدند. این نتایج توانست بیماران مبتلا به تومورهای موضعی و متاستاتیک را از افراد سالم با دقت ۹۶ درصد تشخیص دهد. همچنین مشاهده شد که پروفایل پلاکت‌ها به اندازه‌ی کافی از نوع اختصاصی تومور هستند، بنابراین منشاء اولیه بیماری در اکثر موارد به درستی تشخیص داده شده بود (۲۲). نتایج این یافته‌ها نشان می‌دهد که بررسی پروفایل RNA پلاکتی ممکن است کاربرد بالینی بیوپسی‌های مایع مبتنی بر خون را تقویت کند.

تعامل میان سلول‌های توموری و پلاکت‌ها

فعل و انفعالات بین سلول‌های تومور و پلاکت‌ها بسیار مهم است و در تمام مراحل پیشرفت سرطان نقش دارد. بیشتر فعل و انفعالات شامل به کارگیری پلاکت‌های فعال شده است که با تسهیل رشد تومور، رگ‌زایی و متاستاز، از پیشرفت سرطان حمایت می‌کنند (۲۳، ۲۴). سلول‌های تومور می‌توانند با آزاد کردن ریزذرات تومور حاوی فاکتور بافتی و لیگاند ۱ گلیکوپروتئین P-سلکتین (PSGL1) پلاکت‌ها را فعال و جذب کنند. پلاکت‌ها با حمایت از رشد، بقا و انتشار تومور در مراحل مختلف توسعه و پیشرفت سرطان نقش دارند. سلول‌های توموری می‌توانند به‌طور مستقیم و غیرمستقیم بر محتوای RNA پلاکتی تأثیر بگذارند، که نتیجه‌ی آن تولید پلاکت‌های آموزش دیده با تومور (tumor-educated platelets) TEPs است. تغییرات در پروفایل TEP RNA به عنوان منبع جدیدی از نشانگرهای زیستی بالقوه معرفی شده است (۲۱).

سلول‌های تومور ممکن است از یکی از سه مکانیسم: القای ترجمه پروتئین و متعاقب آن تجزیه RNA، تحریک فرایندهای اسپیلایسینگ RNA خاص و یا جداسازی و انتشار RNA در گردش (۲۱) جهت

عوامل قابل انتقال در تعامل میان پلاکت‌ها و سلول‌های توموری

با وجود اندازه‌ی کوچک و کمبود هسته، پلاکت‌ها دارای مجموعه‌ای از مولکول‌های زیستی، از جمله ریبوزوم‌های عملکردی، پروتئین‌های سیگنال‌دهنده و انواع مختلف RNA (کدکننده و غیرکدکننده) هستند (۲۱). تاکنون چندین خانواده RNA در پلاکت‌ها شناسایی شده‌اند، از جمله: mRNAهای پیش‌ساز (pre-mRNA) و بالغ (mRNA)، RNA ریبوزومی (rRNA)، RNA هسته‌ای کوچک (tRNA)، microRNAs (miRNAs)، RNA هسته‌ای کوچک (snRNA)، RNA هسته‌ی کوچک (snoRNA) و RNAهای آنتی‌سنس (asRNA) (۳۲، ۳۳). وجود اسیدهای نوکلئیک در پلاکت‌ها و توانایی پلاکت‌ها برای ترجمه mRNA به پروتئین مدت زمان بسیاری است که شناخته شده است (۹). اما، از آن‌جا که پلاکت‌ها حاوی هسته نیستند، نمی‌توانند رونوشت‌های جدیدی تولید کنند. از این‌رو، بخشی از محتوای اسید نوکلئیک خود را از مگاکاریوسیت به ارث می‌برند و در عین حال می‌توانند رونوشت‌های جدیدی را از طریق بلع به دست آورند. مگاکاریوسیت‌ها از مکانیسم‌های تنظیم شده برای انتقال RNA به پلاکت‌های تازه تولید شده استفاده می‌کنند. پلاکت‌ها به دلیل غشای پویا خود می‌توانند RNA را توقیف کنند یا محتوای اسید نوکلئیک خود را در پاسخ به محرک‌های خارجی تغییر دهند. پلاکت‌ها همچنین می‌توانند RNA عملکردی را به سلول‌های گیرنده انتقال دهند (۲۱).

پلاکت‌ها به صورت موضعی و از راه دور از طریق فعل و انفعالات فیزیکی مستقیم، ترشح و انتقال افقی EVs (۳۴) و آزادسازی کموکاین‌ها و سیتوکاین‌ها (۳۵) با محیط ارتباط برقرار می‌کنند. همچنین می‌توانند پروتئین‌ها و EVs در حال گردش را از محیط اطراف خود جذب و جدا کنند (۹). گزارش شده است که EVs مشتق شده از تومور، RNAهای اختصاصی تومور را در شرایط *in vitro* و *in vivo* به پلاکت‌های در گردش منتقل می‌کنند (۳۶، ۳۷).

Nilsson و همکاران، مکانیسم جدیدی برای انتقال RNA تومور به پلاکت‌های در گردش به واسطه‌ی EVs را گزارش کردند. آن‌ها با تجزیه و تحلیل نتایج ریزآرایه توانستند یک پنل ژنی از RNA را شناسایی کنند که می‌تواند بین بیماران گلیوبلاستوما (بدخیم‌ترین تومور سیستم عصبی مرکزی) و افراد سالم تمایز قائل شود (۳۸). مطالعات بعدی جذب رونوشت‌های مشتق شده از تومور، از جمله رونوشت‌های انتقال یافته EML4-ALK در بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیر کوچک (۳۹) و رونوشت‌های KRAS و EGFR با جهش‌های نقطه‌ای خاص تومور، که با توالی آمپلیکون عمیق شناسایی شدند، را تأیید کردند (۲۲).

آموزش پلاکت‌ها استفاده کنند. این امر به نوبه خود می‌تواند منجر به تغییر محتوای RNA پلاکتی در پاسخ به سیگنال‌های سلول توموری شود (ترجمه mRNA را می‌توان با تغییر در مجموعه miRNA در پلاکت‌ها نیز تعدیل کرد) (۲۵). بنابراین، سلول‌های تومور ممکن است به طور مستقیم (از طریق انتقال RNA مشتق از تومور) و به طور غیرمستقیم (از طریق انتشار سیگنال‌هایی که پردازش mRNA پلاکتی را تعدیل می‌کنند) سنتز پروتئین را در پلاکت‌ها تحریک کرده و در نتیجه پلاکت‌های پروتوموروزیک را ایجاد کنند (۱۵، ۲۶).

برهمکنش قوی میان پلاکت‌ها و سلول‌های نوپلاستیک که بعدها در مطالعات متعددی نشان داده شد، اولین بار توسط Trousseau در سال ۱۸۶۵ شناخته شد. زمانی که وی بیان کرد سلول‌های توموری می‌توانند تشکیل ترومبوز را القا کنند (۲۷) و در حال حاضر ترومبوز به عنوان یکی از تظاهرات بالینی رایج در سرطان در نظر گرفته می‌شود. در واقع سلول‌های توموری در صورتی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم فعال‌سازی پلاکت‌ها را تحریک کنند که تجمع پلاکتی را تحریک کنند که خود منجر به پدیده‌ای به نام تجمع پلاکتی ناشی از سلول‌های توموری (tumor cell-induced platelet aggregation: TCIPA) می‌شود (۲۱). این تجمع پلاکتی عموماً در طی آغاز رگ‌زایی اولیه در تومور اتفاق می‌افتد. رگ‌های توموری به طور معمول دارای منافذ هستند و این امر باعث نشت خون از این رگ‌ها می‌شود، همین مسأله سبب فراخوانی پلاکت‌ها برای ایجاد ترومبوز جهت جلوگیری از خونریزی می‌گردد (۱۹). به این ترتیب پلاکت‌ها به ریزمحیط تومور دست می‌یابند و به غشای سلولی تومور می‌چسبند و باعث ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor: VEGF) می‌شوند که به نوبه خود تکثیر سلولی و رگ‌زایی را افزایش می‌دهد (۲۸).

TCIPA نه تنها با خطر بالای ترومبوز مرتبط است، بلکه به عنوان ترویج رگ‌زایی و متاستاز و در نتیجه ارتباط منفی با پیش‌آگهی و بقا در نظر گرفته می‌شود (۲۹). مطالعات متعدد نشان می‌دهد که استفاده‌ی مزمن از آسپرین دارای اثر ضد سرطانی است، در نتیجه تومورزایی و تشکیل متاستازهای دور را کاهش می‌دهد. همچنین مشاهده شده که تیکاگرلور و کلوییدوگرل نیز اثرات ضد توموری و ضد متاستاتیکی مشابه آسپرین دارند (۳۰)، چرا که می‌توانند پیشرفت تومور را کاهش داده و به جلوگیری از تشکیل ترومبوز کمک کنند (۳۱). بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که داروهای ضد انعقاد و ضد پلاکت ممکن است برای جلوگیری از پیشرفت تومور و متاستاز مؤثر باشند، اما قبل از اینکه بتوان از آن‌ها برای درمان سرطان استفاده کرد، مطالعات بالینی بیشتری مورد نیاز است.

مهاجرت و تهاجم سلولی، سرکوب سیستم ایمنی و پیشرفت متاستاتیک تومور نقش دارند (۴۲). اگرچه مطالعات متعددی در مورد P-Exos وجود دارد، اما اطلاعات محدودی در مورد نقش P-Exos در طول پیشرفت سرطان به دست آمده است. بنابراین مطالعات بیشتری برای آگاهی از جزییات بیشتر این فرایندها مورد نیاز است.

پتانسیل تشخیصی TEP mRNA در بررسی انواع سرطان

بیشترین نوع RNA مورد مطالعه در پلاکت‌ها mRNA است و تقریباً یک سوم کل ژن‌های انسانی (حدود ۵۰۰۰ تا ۹۰۰۰ ژن) در پلاکت‌ها شناسایی شده‌اند. بیشتر این ژن‌ها از نظر عملکردی در فرایندهای زیستی مانند انعقاد، دگرانولاسیون پلاکت، پویایی اسکلت سلولی، اتصال گیرنده، ترشح و سیگنال‌دهی پروتئین G نقش دارند (۲۲).

پلاکت قبل از جوانه زدن از مگاکاریوسیت با رونوشت‌های pre-mRNA مجهز می‌شود (۳۲) و سپس بر اساس سیگنال‌های موجود در پلاکت فعال شده pre-mRNA توسط اسپلیسوزوم‌های کاربردی موجود در پلاکت به mRNA بالغ تبدیل می‌شود. بنابراین، تغییرات عملکرد اسپلیسوزوم در سرطان ممکن است یکی از علل رویدادهای اسپلیس‌تمایزی مشاهده شده در مجموعه mRNA TEP باشد. علاوه بر این، پلاکت‌ها می‌توانند mRNAs اسپیلیس شده و اسپیلیس نشده را از سلول‌های سرطانی جذب کنند (۲۱).

پلاکت‌ها این توانایی را دارند که mRNA بالغ و متصل به پروتئین را ترجمه کنند. با این حال، به نظر می‌رسد که همه mRNAs پلاکتی ترجمه نمی‌شوند. در این راستا، Londin و همکاران گزارش کردند که برای تقریباً ۶۰ درصد از mRNAs شناسایی شده، هیچ پروتئین مربوطه‌ای شناسایی نشد. مولکول‌های mRNA که هیچ پروتئینی در پلاکت‌ها برای آن‌ها شناسایی نشده، ممکن است مختص مگاکاریوسیت‌ها باشند، یا محصولات پروتئینی ممکن است از طریق آگزوزوم‌ها یا ریزذرات به مکان‌های عروقی رها شده باشند، یا رونوشت‌ها تا زمانی که سیگنال خاصی دریافت نکرده‌اند، خاموش بمانند. برای مثال، سیگنال‌هایی مانند پاسخ‌های التهابی یا لخته شدن باعث بیان پروتئین در پلاکت‌ها می‌شود (۴۳).

همان‌طور که پیشتر گفته شد PMPs می‌توانند در انتقال mRNA نقش داشته باشند. در یک مطالعه بر روی نمونه‌ی خون بیماران سرطان سینه مشاهده شد که سطح بالای mRNA TPM3 در پلاکت‌های بیماران مبتلا به سرطان سینه به طور قابل توجهی با خطر بالای متاستاز در ارتباط است. این مطالعه همچنین نشان داد که mRNA TPM3 از طریق PMP به سلول‌های سرطانی تحویل داده می‌شود و در نتیجه مهاجرت سلول‌های سرطانی را تقویت می‌کند (۴۴). به طور مشابه، مطالعه دیگری نشان داد که mRNA TIMP1 می‌تواند به سلول‌های

پلاکت‌ها، یک غشای منحصر به فرد دارند که اجازه عبور مولکول‌های کوچک و انتقال محتوای سیتوپلاسمی آن‌ها را به سلول‌های دیگر می‌دهد. این ساختار منحصر به فرد چندین شکل ارتباط را از طریق هر دو روش مستقیم (عبور از طریق سیستم غشایی) و مکانیسم‌های غیر مستقیم (از طریق EVs) مهیا می‌کند (۳۷).

پلاکت‌ها می‌توانند به طور غیرمستقیم محتویات خود را با آزاد کردن ۲ نوع EVs شامل میکروذرات (۱۰۰ نانومتر تا ۱ میلی‌متر) و آگزوزوم (۴۰ تا ۱۰۰ نانومتر) انتقال دهند (۲۱). میکروذرات مشتق شده از پلاکت (Platelet-derived microparticles) PMPs فراوان‌ترین نوع EVs در بدن هستند. آن‌ها به عنوان یک ناقل بیولوژیکی برای ارتباط سلول-سلول عمل می‌کنند (۴۰). افزایش تعداد EVs در گردش در بسیاری از انواع سرطان مشاهده شده است. همچنین نشان داده شده که غلظت PMPs در گردش با پیشرفت تومور افزایش می‌یابد و بنابراین می‌تواند به طور بالقوه به عنوان نشانگر زیستی سرطان استفاده شود (۲۱).

PMPs با بسیاری از جنبه‌های پیشرفت سرطان، از جمله رگ‌زایی، رشد تومور، متاستاز، فرار از آپوپتوز و نظارت ایمنی، تخریب ماتریکس خارج سلولی و مقاومت شیمیایی مرتبط هستند (۲۱). اخیراً نشان داده شده است که mRNA TPM3 در پلاکت‌های بیماران مبتلا به سرطان سینه افزایش می‌یابد. TPM3 عضو از خانواده‌ی پروتئین‌های اتصال دهنده‌ی اکتین است که با سرطان‌های متعدد از جمله سرطان سینه مرتبط می‌باشد و قادر به القای تهاجم سلول‌های توموری است. TPM3 ارائه شده از طریق PMPs به سلول‌های سرطان سینه باعث مهاجرت و تهاجم آن‌ها می‌شود که می‌تواند با مهار TPM3 از طریق siRNA مسدود شود (۱۴).

مطالعه‌ی Plantureux و همکاران بر روی تعامل میان سلول توموری و پلاکت نشان داد که برهمکنش پلاکت‌ها با سلول‌های تومور می‌تواند منجر به تولید میکروذرات متقابل پلاکت و سلول تومور شود (۴۱). در محل تومور اولیه، این میکروذرات می‌توانند ماکروفاژها را جذب و فعال کنند. همچنین در جریان خون پلاکت‌ها و این میکروذرات می‌توانند با القای تعامل بین سلول‌های توموری و سلول‌های اندوتلیال، متاستاز را افزایش دهند و در نتیجه سطح بیان mRNAs دخیل در التهاب و متاستاز در سلول‌های توموری را تغییر دهند (۲۱).

نوع دوم وزیکول‌های آزاد شده توسط پلاکت‌ها، آگزوزوم‌ها (P-Exos) هستند که از اجسام چند وزیکولی تولید می‌شوند. P-Exos در چندین مرحله از پیشرفت سرطان، از جمله رگ‌زایی،

که می توانند پس از یک رویداد آغازین مانند فعال شدن گیرنده با واسطه‌ی سیتوکاین یا شروع مسیر هموستاتیک، به mRNAs بالغ تبدیل شوند (۹). محتوای mRNA پلاکتی به نظر می‌رسد در سطوح مختلف تنظیم می‌شود و یک فرایند بسیار پویا است. بنابراین، تجزیه و تحلیل قطعات RNA و در نهایت درک بهتر تنظیم بیان ژن پلاکتی می‌تواند به پیش‌بینی‌های بیولوژیکی جدیدی منجر شود.

یک مکانیسم تنظیمی جهت حفظ mRNA توسط RNAهای تنظیمی، مانند miRNAs با طول ۲۲ تا ۲۴ نوکلئوتید ارائه می‌شود. بیش از ۵۰۰ miRNA مختلف در پلاکت‌های انسان شناسایی شده است که به نظر می‌رسد در تمایز سلول‌های میلوئیدی، مگاکاریوسیتوپوئیز و ترومبوز نقش دارند (۹). برآورد شده است که ۱۵ نوع از فراوان‌ترین miRNAs ۹۰ درصد از مجموعه miRNAs را شامل می‌شوند. گفته می‌شود که miRNAها در خون بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ تغییر می‌کنند و مگاکاریوسیت‌های کشت شده با تغییر الگوهای miRNA به شرایط هیپرگلیسمی پاسخ می‌دهند (۵۸). تنوع در چشم‌انداز miRNA پلاکتی توسط تغییرات C ترمینال شکل می‌گیرد. چنین تغییراتی، از جمله آدنیلایسیون C ترمینال یا یوریدیلایسیون توسط نوکلئوتیدیل ترانسفرازهای انتهایی، بر تولید و پایداری miRNA با پیامدهای عملکردی بالقوه تأثیر می‌گذارد (۵۹). این تغییرات بخش ترمینال می‌تواند به طور بالقوه بر کارایی خاموش کردن هدف mRNA تأثیر بگذارند (۹).

P-Exos و PMPs می‌توانند عرضه‌کننده‌ی miRNAs باشند. مشاهده شده که miRNAs خاصی مانند miR-339, miR-223, miR-21 و miR-328 توسط P-Exos عرضه می‌شوند (۲۱). اولین بار Gidlöf و همکاران نشان دادند که پلاکت‌ها می‌توانند RNA عملکردی را از طریق PMPs به سلول‌های اندوتلیال منتقل کنند. آن‌ها مشاهده کردند که پلاکت‌های فعال شده می‌توانند ۴ نوع miRNA مختلف (miR-22, miR-185, miR-320b, miR-423-5p) را به سلول‌های اندوتلیال منتقل کرده و در نتیجه بیان ژن‌های هدف خود را تنظیم کنند (۶۰).

به طور مشابه، مطالعه‌ی Laffont و همکاران، تخریب mRNA هدف را به دلیل انتقال کمپلکس‌های Ago2-miR-223 مشتق از پلاکت، نشان دادند (۶۱). مطالعه‌ی دیگری سطوح بالای miR-223 را هم در پلاکت‌ها و هم در PMPs بیماران مبتلا به سرطان ریه سلول غیرکوچک در مقایسه با افراد سالم گزارش کرد. این مطالعه همچنین نشان داد که miR-223 به طور مؤثر از طریق PMPs به سلول‌های توموری منتقل شده و با اثر کاهش‌ی بر بیان یکی از ژن‌های هدف خود، سبب ترویج تهاجم سلولی می‌شود (۶۲).

سرطان روده بزرگ منتقل شود، جایی که می‌تواند رشد تومور را در شرایط *in vitro* و *in vivo* افزایش دهد (۴۵).

اولین بیش در پتانسیل تشخیصی محتوای TEP mRNA توسط Calverley و همکاران در سال ۲۰۱۰ ارائه شد. آن‌ها از تجزیه و تحلیل میکروآرایه برای بررسی پروفایل mRNA پلاکتی هفت فرد سالم و پنج بیمار مبتلا به سرطان ریه متاستاتیک استفاده کردند. نمونه پلاکتی بیماران مبتلا به سرطان ریه قبل از هر گونه درمانی جمع‌آوری شد و بیان متفاوت ۲۰۰ mRNA میان افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان ریه تشخیص داده شد، که از این تعداد بیان ۱۹۷ ژن (۹۹ درصد) در پلاکت بیماران مبتلا به سرطان ریه کاهش یافته بود. این مطالعه همچنین حضور مکانیسم‌های جایگزینی mRNA را در پلاکت‌های بیماران مبتلا به سرطان ریه در مقایسه با افراد سالم شناسایی کرد و پیشنهاد کرد که TEP mRNA ممکن است نقش پیش‌بینی‌کننده‌ای برای تشخیص سرطان ریه متاستاتیک داشته باشد (۴۶). از آن پس مطالعات متعددی در رابطه با اهمیت TEP RNA در تشخیص سرطان ریه گزارش شد. برای اطلاعات بیشتر در این زمینه می‌توانید به مقاله مرور نظامند و متآنالیز که توسط Wiyarta و همکاران در سال ۲۰۲۳ ارائه شده است، مراجعه نمایید (۴۷).

بنابر آنچه گفته شد، TEP RNA امکان توسعه پنل ژنی مبتنی بر خون را در تشخیص سرطان فراهم می‌کند. در مطالعه‌ای که بر روی ۵۵ فرد سالم و ۲۲۸ بیمار سرطانی با انواع تومورهای مختلف (سرطان ریه سلول غیرکوچک، سرطان کولورکتال، سرطان پانکراس، گلیوبلاستوما، سرطان سینه و کارسینوم کبدی صفراوی) انجام شد، استفاده ترکیبی از پروفایل‌های mRNA و یک الگوریتم طبقه‌بندی مبتنی بر یادگیری ماشین، امکان تشخیص چند سرطان مختلف را با دقت بیش از ۹۵ درصد فراهم کرد. دسترسی به پروفایل TEP RNA همچنین امکان تعیین دقیق نوع تومور را با دقت بیش از ۷۰ درصد نشان داد، که بیانگر ویژگی منحصر به فرد تشخیص سرطان مبتنی بر mRNA پلاکتی است که به طور خاص توسط تومور آموزش دیده است. در نهایت، پنل‌های ژنی شناسایی شدند که با وضعیت مولکولی بافت تومور، به عنوان مثال، جهش یافته KRAS و EGFR در سرطان ریه و وضعیت سرطان سینه سه‌گانه منفی مرتبط بودند (۲۲). در مجموع، گزارش‌های متعددی در مورد استفاده از پروفایل mRNA TEP برای تشخیص سرطان‌های مختلف ارائه شده است که در جدول ۱ می‌توانید خلاصه‌ای از این مطالعات را مشاهده کنید.

پتانسیل تشخیصی TEP RNA غیر کدکننده در بررسی انواع

سرطان

همان‌طور که پیشتر گفته شد، پلاکت‌ها حاوی pre-mRNAs هستند

جدول ۱. نقش مولکول‌های TEP mRNA در تشخیص سرطان

منابع	ارزش پیش‌بینی	یافته‌ها	روش مطالعه	نوع سرطان	نشانگر زیستی
(۴۶)	$P < 0.0001$	تشخیص سرطان ریه متاستاتیک	Microarray	سرطان ریه سلول غیر کوچک	پنل mRNA
(۳۸)	در ۸۰ درصد از پلاکت‌های جدا شده از بیماران با EGFRvIII مثبت، EGFRvIII وجود دارد.	RNAs مشتق شده از تومور به پلاکت‌ها منتقل می‌شوند.	RT-PCR	گلیوما و سرطان پروستات	EGFRvIII, PCA3
(۲۲)	۹۶ درصد دقت برای تشخیص بیماران مبتلا به تومورهای موضعی و متاستاز	تشخیص سرطان و شناسایی محل تومور اولیه، شناسایی MET یا KRAS مثبت و جهش HER2	RNA-seq SVM	سرطان ریه سلول غیر کوچک، سرطان کولورکتال، گلیوبلاستوما، سرطان سینه، سرطان پانکراس، سرطان کبد و مجاری صفراوی	پنل mRNA
(۳۹)	۷۱ درصد دقت برای شناسایی محل تومور اولیه در ۶ نوع تومور مختلف حساسیت ۶۵ درصد، ویژگی ۱۰۰ درصد	EGFR یا PIK3CA تومورها نشانگر زیستی برای نظارت بر پاسخ شیمی‌درمانی (Crizotinib)	qRT-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	EML4-ALK
(۴۸)	دقت ۸۷ درصد با $P < 0.001$ در تشخیص مرحله‌ی آخر سرطان ریه، دقت ۸۱ درصد با $P < 0.001$ در تشخیص مراحل اولیه‌ی سرطان ریه	تشخیص مرحله‌ی اولیه و اواخر سرطان ریه سلول غیر کوچک	RNA-seq	سرطان ریه سلول غیر کوچک	پنل mRNA
(۴۹)	۳۳۶ رونوشت افزایش یافته و ۴۴۱ رونوشت کاهش یافته است.	رونوشت‌های درگیر در فعال‌سازی پلاکت، سیگنالینگ و تجمع پلاکت در بیماران مالتیپل مایلوما	RNA-seq	مالتیپل مایلوما	پنل mRNA
(۵۰)	ترکیب NPY و KLK3, FOLH1 پاسخ‌دهندگان بلندمدت را از پاسخ‌دهندگان کوتاه‌مدت با حساسیت ۸۷ درصد و ویژگی ۸۲ درصد جدا می‌کند.	نشانگرهای زیستی برای پاسخ به درمان (Abiraterone)	dd-PCR	سرطان پروستات	KLK2 KLK3 FOLH1 NPY
(۵۱)	حساسیت ۹۲.۵٪، ویژگی ۸۲.۷٪، دقت ۸۹٪، ضرایب همبستگی ۰.۷۶۰ برای تشخیص بیماران سرطان ریه سلول غیر کوچک	تشخیص زود هنگام سرطان ریه سلول غیر کوچک	RNA-seq	سرطان ریه سلول غیر کوچک	پنل mRNA
(۵۲)	EGFRVIII در ۱/۵ درصد از بیماران آنالیز شده، یافت شد.	نشانگر زیستی برای شناسایی و انتخاب مناسب درمان	RT-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	EGFRVIII
(۵۳)	$AUC = 0.608$	افزایش بیان ACIN1	q-PCR	سرطان ریه	ACIN1
(۵۴)	دقت ۸۰.۳ درصد برای تشخیص تنظیم مجدد ALK با استفاده از پلاکت‌ها	تشخیص ALK مثبت در بیماران سرطان ریه سلول غیر کوچک و ارزش پیش‌بینی برای درمان مهارکننده‌های ALK	RT-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	بازآرایی ALK
(۵۵)	گروه آزمایشی: $AUC = 0.922$ گروه اعتبارسنجی: $AUC = 0.888$	افزایش بیان ITGA2B	RNA-seq q-PCR dd-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	ITGA2B
(۵۶)	$AUC = 0.787$ و $AUC = 0.734$ (سرطان اولیه ریه)، $AUC = 0.825$ (سرطان MTURN mRNA به عنوان بیومارکر تشخیصی برای سرطان ریه زنان)	افزایش بیان	q-PCR Microarray	سرطان ریه	MAX MTURN HLA-B
(۵۶)	$AUC = 0.9583$	افزایش بیان TIPM1 در TEP رشد سلول‌های سرطانی را تقویت می‌کند.	q-PCR RNA-seq	سرطان کولورکتال	TIPM1
(۴۴)	$AUC = 0.9705$ (تشخیص) $AUC = 0.8404$ (متاستاز)	P-Exos از بیماران سرطانی با ارائه‌ی mRNA TPM3 باعث مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌شوند.	q-PCR RNA-seq	سرطان سینه	TPM3
(۵۷)	دقت ۸۷ درصد	تشخیص بیماران سارکوم	RNA-seq	سارکوما	پانل mRNA

SVM: Support vector machine, AUC: Area under the ROC Curve

آشکار کرده است. پس از معرفی این روش‌ها مانند ریزآرایه‌ها (Microarrays) و تکنیک‌های توالی‌یابی RNA (RNA-sequencing) بینش عمیق‌تری در مورد پروفایل RNA به دست آمده است، از جمله کشف RNAs تنظیم‌کننده‌ی کوچک و طولانی‌تر (۸، ۹، ۷۳).

با این حال، تشخیص RNAهای مشتق شده از تومور به تکنیک‌های بسیار حساسی مانند توالی‌یابی موازی بسیار عمیق (Ultra-deep massive parallel sequencing) یا روش‌های هدفمند مانند PCR دیجیتال قطره‌ای (ddPCR)، RT-PCR یا سیستم جهش مقاوم در برابر تقویت RT-PCR نیاز دارد. توالی‌یابی نسل سوم ممکن است روش بالقوه‌ی دیگری برای بهبود ارزیابی تغییرات رخ داده در پروفایل رونویسی پلاکت‌ها باشد. این فناوری امکان توالی‌یابی تمام طول توالی رونوشت‌ها را فراهم می‌کند، که علاوه بر ساده‌سازی تشخیص ایزوفرم‌های رونوشت، از شناسایی اشکال و رونوشت‌های جدید که با توالی‌یابی قدیمی قابل شناسایی نبودند، پشتیبانی می‌کند. این فناوری جدید ممکن است منجر به شناسایی نشانگرهای جدید سرطان در TEPS شود. علاوه بر این، فناوری نانوپور آکسفورد پروتکلی را توسعه داد که توالی‌یابی مستقیم مولکول‌های RNA را بدون سوگیری به دلیل رونویسی و تقویت RNA ممکن می‌کند. با این روش، RNA در حالت طبیعی خود توالی‌یابی می‌شود و امکان تشخیص تغییرات پایه اپی ترانسکریپتومی (Epitranscriptom) را فراهم می‌کند (۷۴، ۷۵). برای ارزیابی کارایی تشخیصی TEP RNA، مقایسه‌ای با استفاده از توالی‌یابی عمقی آمپلیکون هدفمند (AmpliSeq) برای جهش‌های KRAS و EGFR انجام شد، مشاهده گردید که TEP RNA شناسایی شده با توالی‌یابی کم عمق می‌تواند دقت تشخیصی نسبتاً بالایی را ارائه دهد (۸۱ درصد)، اگرچه رویکرد AmpliSeq با توالی‌یابی عمیق هدفمند نیز به تشخیص رونوشت‌های جهش یافته منتهی شد، البته دقت آن به طور قابل توجهی کمتر بود (۳۶-۳۹ درصد) (۲۱).

پلتفرم thromboSeq به عنوان یک پلتفرم توالی‌یابی کم عمق و بر اساس توالی‌یابی RNA برای شناسایی پروفایل‌های RNA اسپیلیس شده از مقادیر کوچک RNA پلاکتی (۱۰۰-۵۰۰ پیکوگرم) توسعه یافته است. سنسجس thromboSeq با الگوریتم‌های طبقه‌بندی یادگیری ماشین ترکیب می‌شود تا پروفایل‌های کم عمق RNA صدها نمونه پلاکتی را به عنوان نشانگرهای جایگزین برای تشخیص سرطان شناسایی و طبقه‌بندی کند. در یک مطالعه‌ی اولیه، بیماران مبتلا به سرطان موضعی و متاستاتیک از افراد سالم با دقت ۸۴-۹۶ درصد متمایز شدند و پروفایل‌های TEP RNA تومور اولیه را با دقت ۷۱ درصد مشخص کردند (۱۴).

miRNA Let-7a موجود در PMPs می‌تواند با کاهش THB-1 ضد رگ‌زایی در سلول‌های اندوتلیال، رگ‌زایی را تقویت کند (۶۳). علاوه بر این، PMPs مولکول‌های عملکردی miR-126-3p را به ماکروفاژها می‌رسانند، بیان ژن آن‌ها را تغییر می‌دهند و سلول‌های ایمنی را دوباره برنامه‌ریزی می‌کنند (۹). یک مطالعه‌ی *in vivo* نشان داد که PMPs همچنین می‌توانند عملکرد ضد تومورزایی داشته باشند، چرا که در این مطالعه miR-24 منتقل شده به سلول‌های تومور منجر به آپوپتوز سلول تومور شد (۶۴).

RNA حلقوی (circRNA) به عنوان یک مولکول RNA تنظیم‌کننده‌ی بالقوه در پلاکت‌ها شناسایی شده است. circRNAs از mRNAs بالغ با پیوند برگشتی آگزونی با واسطه‌ی اسپلیسوزوم تولید می‌شوند. در حین اتصال به عقب، دو آگزون که معمولاً با اتصال خطی به یکدیگر متصل می‌شوند، در جهت عقب به هم متصل شده و در نتیجه یک مولکول RNA دایره‌ای شکل می‌گیرد. مطالعه‌ی Alhasan و همکاران، نشان داد که پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز انسان از نظر circRNAs بسیار غنی هستند (غنی‌سازی ۱۷-۱۸ برابر در مقایسه با چندین نوع سلول هسته‌دار) (۳۲) و حدود ۳۱۶۲ ژن در پلاکت‌ها برای غنی‌سازی circRNAs شناسایی شده است. فرض بر این است که circRNAs در پلاکت‌ها به عنوان یک مخزن ذخیره‌سازی پشتیبان RNA تولید می‌شوند که از تجزیه شدن آن‌ها جلوگیری می‌کنند (۶۵). سنتز circRNAs در خود پلاکت‌ها بیشتر از مواردی است که از مگاکاریوسیت‌ها به ارث می‌برند، زیرا مقادیر بیشتری از circRNA در پلاکت‌ها در مقایسه با مگاکاریوسیت شناسایی شده است (۳۲). با این حال، پایداری circRNAها در مگاکاریوسیت‌های کشت شده ناشناخته باقی مانده است. علاوه بر این، circRNAs ممکن است به عنوان اسفنج‌های miRNA رفتار کنند و در نتیجه miRNAs تنظیم‌کننده را جدا کنند. miRNAs می‌توانند مکمل بودن توالی‌یابی با توالی‌یابی خاص miRNA نشان دهند که ممکن است به طور بالقوه با مکان‌های اتصال mRNA-miRNA رقابت نمایند (۹). در جدول ۲، انواع مولکول‌های RNA غیرکدکننده‌ی موجود در پلاکت‌ها که در حوزه‌ی تشخیص و بررسی وضعیت تومور مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، آورده شده است.

اهمیت فناوری‌های زیستی در شناسایی TEP RNA

ارزیابی تغییرات رونوشت پلاکتی در طول شرایط پاتولوژیک و تبادل مولکول‌های RNA سبب استفاده از طیف گسترده‌ای از فناوری‌های مولکولی شده است و فن‌آوری‌های مرسوم با توان بالا (High-throughput) تا حدی پیچیدگی پروفایل‌های رونویسی پلاکت‌ها را

جدول ۲. نقش مولکول‌های RNA غیر کدکننده‌ی موجود در TEP در تشخیص انواع سرطان

منابع	ارزش پیش‌بینی	یافته‌ها	روش مطالعه	نوع سرطان	نشانگر زیستی	نوع RNA
(۴۴)	سولوی A549 هدف قرار می‌دهد. MAGI2-AS3 (آدنو کارسینوما) AUC = ۰/۸۵۳ (کارسینوما سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۸۹۲ ZFA51 AUC = ۰/۷۸۰ (کارسینوما سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۷۴۴	افزایش بیان	---	سرطان ریه سلول غیر کوچک	MiR-223	miRNA
(۵۲)	MAGI2-AS3 (آدنو کارسینوما) AUC = ۰/۸۵۳ (کارسینوما سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۸۹۲ ZFA51 AUC = ۰/۷۸۰ (کارسینوما سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۷۴۴	کاهش بیان	q-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	MAGI2-AS3 ZFA51	LncRNA
(۶۶)	AUC = ۰/۹۵۲ miR-34C-3P3P AUC = ۰/۸۸۴ miR-18a-5p ترکیب هردو نشانگر AUC = ۰/۹۵۴	افزایش بیان	q-PCR	کارسینوما یبنی و حلق	miR-34c-3p3p miR-18a-5p	miRNA
(۶۷)	AUC = ۰/۷۹ U1 AUC = ۰/۸۴۰ U2 AUC = ۰/۸۰۹ U5 (سه snRNA مرحله اولیه) AUC = ۰/۸۴۰ AUC = ۰/۶۶۹ U1 AUC = ۰/۸۰۵ U2 AUC = ۰/۷۵۲ U5 (سه snRNA) AUC = ۰/۸۲۶	کاهش بیان	q-PCR	سرطان ریه	U1, U2, U5	snRNA
(۶۸)	(سرطان ریه سلول غیر کوچک) P = ۰/۰۳۰۲ (مرحله پایانی سرطان) P = ۰/۰۲۶۳ (مرحله اولیه سرطان) P = ۰/۰۹۸	کاهش بیان	RNA-seq q-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	CircNRP1	cirRNA
(۶۹)	AUC = ۰/۷۸۱ linc-GTF2H2-1 AUC = ۰/۷۸۸ RP3-466P17.2 AUC = ۰/۷۲۵ LCC-ST8SIA4-12 سه lincRNA مرحله اولیه AUC = ۰/۹۲۱ AUC = ۰/۷۰۴ linc-GTF2H2-1 AUC = ۰/۷۷۱ PR3-466P17.2 AUC = ۰/۷۶۸ LCC-ST8SIA4-12 سه lincRNA AUC = ۰/۸۹۵	---	Microarray q-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	linc-GTF2H2-1 RP3-466P17.2 LCC-ST8SIA4-12	LncRNA
(۷۰)	(سرطان ریه سلول غیر کوچک) AUC = ۰/۸۰۳ (مرحله اولیه سرطان) AUC = ۰/۷۸۴ (آدنو کارسینوما ریه) AUC = ۰/۷۹۱ (مرحله اولیه آدنو کارسینوم) AUC = ۰/۷۵۹ (کارسینوم سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۸۲۶ (مرحله اولیه کارسینوم سلول سنگفرشی) AUC = ۰/۸۵۴	کاهش بیان	q-PCR	سرطان ریه سلول غیر کوچک	SNORD55	SnoRNA
(۷۱)	دقت ۶۳/۹ درصد AUC = ۰/۷۰	کاهش بیان	q-PCR	کارسینوما یبنی و حلق	LncRNA ROR	LncRNA
(۷۲)	---	افزایش بیان	---	سرطان کولورکتال	LNCAROD SNHG20 LINC00534 TSPOAP-AS1	LncRNA

AUC: Area under the ROC Curve

شود. با این حال، چنین لوله‌هایی به خودی خود برای جداسازی پلاکت مناسب نیستند و برای thromboSeq توصیه می‌شود به جای آن از لوله‌های استاندارد پوشش داده شده با EDTA استفاده شود. علاوه بر این، در حالی که ادرار به عنوان منبع جایگزین cfDNA مشتق شده از تومور مورد بررسی قرار می‌گیرد، این مایع به وضوح منبع مطلوبی برای پلاکت‌ها نیست و اندازه‌گیری thromboSeq را به خون محدود می‌کند (۱۴).

نتیجه‌گیری

پلاکت‌ها به دلیل توانایی در تبادل اطلاعات و تعدیل محتوای خود در پاسخ به محیط، منبع نشانگرهایی از جنس RNA هستند. از آنجا که پلاکت‌های آموزش دیده توسط سلول‌های تومور می‌توانند رونوشت‌های RNA مشتق شده از تومور را حمل کنند، مطالعه بر روی مکانیسم‌های انتقال RNA بین پلاکت‌ها و سلول‌های تومور می‌تواند به درک عمیق‌تر و نظارت بر پیشرفت تومور کمک کند. بنابراین، در این مسیر تمرکز بر چگونگی آموزش پلاکت‌ها توسط سلول‌های تومور مورد نیاز است و آگاهی از چنین عملکردهای زیستی می‌تواند فرصت‌های تشخیصی و درمانی جدیدی را ارائه دهد. همچنین بررسی اثرات داروها بر پروفایل‌های RNA پلاکتی، از جمله آسپرین و سایر داروهایی که ممکن است به طور مستقیم بر فعالیت پلاکت‌ها تأثیر بگذارد، دارای اهمیت می‌باشد. البته بررسی دیگر عوامل مؤثر بر پروفایل‌های RNA پلاکتی آموزش دیده با تومور از جمله عفونت و التهاب نیز حائز اهمیت است.

روش thromboSeq امکان تشخیص تومورهای مغزی را نیز فراهم می‌کند، که تشخیص آن‌ها با بیوپسی‌های مایع مبتنی بر خون بسیار دشوار است. در سال‌های گذشته thromboSeq مورد ارزیابی، بهینه‌سازی و استانداردسازی قرار گرفته است که امکان توسعه‌ی تشخیص انواع سرطان‌ها و آزمایش‌های تشخیصی اختصاصی تومور را بر اساس پروفایل‌های تغییر یافته RNA در پلاکت‌ها فراهم می‌کند (۲۲). بررسی پروفایل بیماران مبتلا به مولتیپل میلوما TEP RNAs متفاوتی را در بیماران مبتلا به میلوما در مقایسه با افراد سالم نشان داد، که به طور بالقوه نشان‌دهنده‌ی کاربرد چند سرطانی TEPs برای بدخیمی‌های خونی می‌باشد. چندین مورد از این مطالعات تأییدکننده‌ی این مسأله بود که پروتکل thromboSeq برای جداسازی پلاکت‌ها، منتهی به جداسازی پلاکت‌های نسبتاً خالص با حداقل آلودگی توسط لکوسیت‌ها می‌شود (۱۴).

پیشرفت در تکنیک‌های آنالیز مولکولی، امکان تعیین پروفایل RNA پلاکتی با حجم نسبتاً کم نمونه به عنوان مثال استفاده از ۳ میلی‌لیتر خون همراه با سیترات، یا حتی یک قطره خون را نیز فراهم می‌کند (۹). اما اندازه‌گیری و بررسی TEPs نیز محدودیت‌هایی دارد که نیازمند برطرف شدن است. در حال حاضر برای جداسازی cfDNA اغلب از Streck یا سایر لوله‌های جمع‌آوری خون استفاده می‌شود تا از cfDNA موجود در خون پس از خروج از رگ حفاظت شود و نیز از مرگ سلول‌های هسته‌دار و آزاد شدن DNA غیرنئوپلاستیک آن‌ها در نمونه‌ی جمع‌آوری شده جلوگیری

References

1. Van Der Pol Y, Mouliere F. Toward the early detection of cancer by decoding the epigenetic and environmental fingerprints of cell-free DNA. *Cancer Cell* 2019; 36(4): 350-68.
2. Mader S, Pantel K. Liquid biopsy: current status and future perspectives. *Oncol Res Treat* 2017; 40(7-8): 404-8.
3. Junqueira-Neto S, Batista IA, Costa JL, Melo SA. Liquid biopsy beyond circulating tumor cells and cell-free DNA. *Acta Cytol* 2019; 63(6): 479-88.
4. Heitzer E, Haque IS, Roberts CE, Speicher MR. Current and future perspectives of liquid biopsies in genomics-driven oncology. *Nat Rev Genet* 2019; 20(2): 71-88.
5. Pourshams A, Kazemi B, Kalantari S. A review of the etiology and biomarkers of pancreatic cancer, with emphasis on the role of diabetes: review article. *Tehran Univ Med J* 2018; 75(11): 773-8.
6. Zhang Q, Song X, Song X. Contents in tumor-educated platelets as the novel biosource for cancer diagnostics. *Front Oncol* 2023; 13: 1165600.
7. Kalantari S, Pourshams A, Roudi R, Zali H, Bandehpour M, Kalantari A, et al. Identification of potential common molecular factors of pancreatic cancer and diabetes mellitus using microarray data analysis combined with bioinformatics techniques and experimental validation. *Biomed Biotechnol Res J* 2021; 5(3): 286-94.
8. Kalantari S, Kazemi B, Roudi R, Zali H, D'Angelo A, Mohamadkhani A, et al. RNA-sequencing for transcriptional profiling of whole blood in early stage and metastatic pancreatic cancer patients. *Cell Biol Int* 2023; 47(1): 238-49.
9. Best M, Vancura A, Wurdinger T. Platelet RNA as a circulating biomarker trove for cancer diagnostics. *J Thromb Haemost* 2017; 15(7): 1295-306.
10. Economopoulou P, Kotsantis I, Kyrodimos E, Lianidou E, Psyri A. Liquid biopsy: an emerging prognostic and predictive tool in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). Focus on circulating tumor cells (CTCs). *Oral Oncol* 2017; 74: 83-9.
11. Di Meo A, Bartlett J, Cheng Y, Pasic MD, Yousef GM. Liquid biopsy: a step forward towards precision medicine in urologic malignancies. *Mol Cancer* 2017; 16(1): 80.
12. Gorgannezhad L, Umer M, Islam MN, Nguyen NT, Shiddiky MJ. Circulating tumor DNA and liquid

- biopsy: opportunities, challenges ,and recent advances in detection technologies. *Lab Chip* 2018; 18(8): 1174-96.
13. Feller SM, Lewitzky M. Hunting for the ultimate liquid cancer biopsy-let the TEP dance begin. *Cell Commun Signal* 2016; 14(1): 24.
 14. Wurdinger T, In 't Veld SG, Best MG. Platelet RNA as pan-tumor biomarker for cancer detection. *Cancer Res* 2020; 80(7): 1371-3.
 15. In 't Veld SGJG, Wurdinger T. Tumor-educated platelets. *Blood* 2019; 133(22): 2359-64.
 16. Bottsford-Miller J, Choi HJ, Dalton HJ, Stone RL, Cho MS, Haemmerle M, et al. Differential platelet levels affect response to taxane-based therapy in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2015; 21(3): 602-10.
 17. Wang R, Stone RL, Kaelber JT, Rochat RH, Nick AM, Vijayan KV, et al. Electron cryotomography reveals ultrastructure alterations in platelets from patients with ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(46): 14266-71.
 18. Kamińska J, Koper OM, Mantur M, Matowicka-Karna J, Sawicka-Powierza J, Sokołowski J, et al. Does thrombopoiesis in multiple myeloma patients depend on the stage of the disease? *Adv Med Sci* 2014; 59(2): 166-71.
 19. Haemmerle M, Stone RL, Menter DG, Afshar-Kharghan V, Sood AK. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities. *Cancer Cell* 2018; 33(6): 965-83.
 20. Best MG, Wesseling P, Wurdinger T. Tumor-educated platelets as a noninvasive biomarker source for cancer detection and progression monitoring. *Cancer Res* 2018; 78(13): 3407-12.
 21. D'Ambrosi S, Nilsson RJ, Wurdinger T. Platelets and tumor-associated RNA transfer. *Blood* 2021; 137(23): 3181-91.
 22. Best MG, Sol N, Kooi I, Tannous J, Westerman BA, Rustenburg F, et al. RNA-Seq of tumor-educated platelets enables blood-based pan-cancer, multiclass, and molecular pathway cancer diagnostics. *Cancer Cell* 2015; 28(5): 666-76.
 23. Dib PRB, Quirino-Teixeira AC, Merij LB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Andrade FB, et al. Innate immune receptors in platelets and platelet-leukocyte interactions. *J Leukoc Biol* 2020; 108(4): 1157-82.
 24. Saha B, Mathur T, Handley KF, Hu W, Afshar-Kharghan V, Sood AK, et al. OvCa-Chip microsystem recreates vascular endothelium-mediated platelet extravasation in ovarian cancer. *Blood Adv* 2020; 4(14): 3329-42.
 25. Cimmino G, Tarallo R, Nassa G, De Filippo MR, Giurato G, Ravo M, et al. Activating stimuli induce platelet microRNA modulation and proteome reorganization. *Thromb Haemost* 2015; 114(1): 96-108.
 26. Sabrkhanly S, Kuijpers MJ, Knol JC, Damink SWO, Dingemans AMC, Verheul HM, et al. Exploration of the platelet proteome in patients with early-stage cancer. *J Proteomics* 2018; 177: 65-74.
 27. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110(6): 1723-9.
 28. Qi C, Li B, Guo S, Wei B, Shao C, Li J, et al. P-Selectin-mediated adhesion between platelets and tumor cells promotes intestinal tumorigenesis in *ApcMin/+* mice. *Int J Biol Sci* 2015; 11(6): 679-87.
 29. Olsson AK, Cedervall J. The pro-inflammatory role of platelets in cancer. *Platelets* 2018; 29(6): 569-73.
 30. Cho MS, Noh K, Haemmerle M, Li D, Park H, Hu Q, et al. Role of ADP receptors on platelets in the growth of ovarian cancer. *Blood* 2017; 130(10): 1235-42.
 31. Mezouar S, Darbousset R, Dignat-George F, Panicot-Dubois L, Dubois C. Inhibition of platelet activation prevents the P-selectin and integrin-dependent accumulation of cancer cell microparticles and reduces tumor growth and metastasis in vivo. *Int J Cancer* 2015; 136(2): 462-75.
 32. Alhasan AA, Izuogu OG, Al-Balool HH, Steyn JS, Evans A, Colzani M, et al. Circular RNA enrichment in platelets is a signature of transcriptome degradation. *Blood* 2016; 127(9): e11-11.
 33. Schubert S, Weyrich AS, Rowley JW. A tour through the transcriptional landscape of platelets. *Blood* 2014; 124(4): 493-502.
 34. Laffont B, Corduan A, Rousseau M, Duchez AC, Lee CHC, Boilard E, et al. Platelet microparticles reprogram macrophage gene expression and function. *Thromb Haemost* 2016; 115(2): 311-23.
 35. Rossaint J, Kühne K, Skupski J, Van Aken H, Looney MR, Hidalgo A, et al. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat Commun* 2016; 7: 13464.
 36. Kirschbaum M, Karimian G, Adelmeijer J, Giepmans BN, Porte RJ, Lisman T. Horizontal RNA transfer mediates platelet-induced hepatocyte proliferation. *Blood* 2015; 126(6): 798-806.
 37. Clancy L, Freedman J. The role of circulating platelet transcripts. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl 1): S33-9.
 38. Nilsson RJA, Balaj L, Hulleman E, van Rijn S, Pegtel DM, Walraven M, et al. Blood platelets contain tumor-derived RNA biomarkers. *Blood* 2011; 118(13): 3680-3.
 39. Nilsson RJA, Karachaliou N, Berenguer J, Gimenez-Capitan A, Schellen P, Teixeira C, et al. Rearranged EML4-ALK fusion transcripts sequester in circulating blood platelets and enable blood-based crizotinib response monitoring in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2016; 7(1): 1066-75.
 40. Zarà M, Guidetti GF, Camera M, Canobbio I, Amadio P, Torti M, et al. Biology and role of extracellular vesicles (EVs) in the pathogenesis of thrombosis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(11): 2840.
 41. Plantureux L, Mège D, Crescence L, Carminita E, Robert S, Cointe S, et al. The interaction of platelets with colorectal cancer cells inhibits tumor growth but promotes metastasis. *Cancer Res* 2020; 80(2): 291-303.
 42. Osaki M, Okada F. Exosomes and their role in cancer progression. *Yonago Acta Med* 2019; 62(2): 182-90.
 43. Londin ER, Hatzimichael E, Loher P, Edelstein L, Shaw C, Delgrosso K, et al. The human platelet: strong transcriptome correlations among individuals associate weakly with the platelet proteome. *Biol Direct* 2014; 9: 3.
 44. Yao B, Qu S, Hu R, Gao W, Jin S, Ju J, et al. Delivery of platelet TPM3 mRNA into breast cancer

- cells via microvesicles enhances metastasis. *FEBS Open Bio* 2019; 9(12): 2159-69.
45. Yang L, Jiang Q, Li DZ, Zhou X, Yu DS, Zhong J. TIMP1 mRNA in tumor-educated platelets is diagnostic biomarker for colorectal cancer. *Aging (Albany NY)* 2019; 11(20): 8998-9012.
 46. Calverley DC, Phang TL, Choudhury QG, Gao B, Oton AB, Weyant MJ, et al. Significant downregulation of platelet gene expression in metastatic lung cancer. *Clin Transl Sci* 2010; 3(5): 227-32.
 47. Wiyarta E, Nugraha DA, Ramadani MI, Gustya GF, Ammar MF, Edwar HD, et al. Clinical utility and diagnostic value of tumor-educated platelets in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1201713.
 48. Best MG, Sol N, GJG S, Vancura A, Muller M, Niemeijer ALN, et al. Swarm intelligence-enhanced detection of non-small-cell lung cancer using tumor-educated platelets. *Cancer Cell* 2017; 32(2): 238-52.
 49. Takemoto A, Okitaka M, Takagi S, Takami M, Sato S, Nishio M, et al. A critical role of platelet TGF- β release in podoplanin-mediated tumour invasion and metastasis. *Sci Rep* 2017; 7: 42186
 50. Tjon-Kon-Fat LA, Lundholm M, Schröder M, Wurdinger T, Thellenberg-Karlsson C, Widmark A, et al. Platelets harbor prostate cancer biomarkers and the ability to predict therapeutic response to abiraterone in castration resistant patients. *Prostate* 2018; 78(1): 48-53.
 51. Sheng M, Dong Z, Xie Y. Identification of tumor-educated platelet biomarkers of non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther* 2018; 11: 8143-51.
 52. Luo CL, Xu ZG, Chen H, Ji J, Wang YH, Hu W, et al. LncRNAs and EGFRvIII sequestered in TEPs enable blood-based NSCLC diagnosis. *Cancer Manag Res* 2018; 10: 1449-59.
 53. Tímár J, Tóvári J, Rásó E, Mészáros L, Bereczky B, Lapis K. Platelet-mimicry of cancer cells: epiphenomenon with clinical significance. *Oncology* 2005; 69(3): 185-201.
 54. Park CK, Kim JE, Kim MS, Kho BG, Park HY, Kim TO, et al. Feasibility of liquid biopsy using plasma and platelets for detection of anaplastic lymphoma kinase rearrangements in non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(8): 2071-82.
 55. Xing S, Zeng T, Xue N, He Y, Lai YZ, Li HL, et al. Development and validation of tumor-educated blood platelets integrin alpha 2b (ITGA2B) RNA for diagnosis and prognosis of non-small-cell lung cancer through RNA-seq. *Int J Biol Sci* 2019; 15(9): 1977-92.
 56. Liu L, Song X, Li X, Xue L, Ding S, Niu L, et al. A three-platelet mRNA set: MAX, MTURN and HLA-B as biomarker for lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(11): 2713-23.
 57. Heinhuis KM, In't Veld SG, Dwarshuis G, Van Den Broek D, Sol N, Best MG, et al. RNA-sequencing of tumor-educated platelets, a novel biomarker for blood-based sarcoma diagnostics. *Cancers (Basel)* 2020; 12(6): 1372.
 58. Fejes Z, Póliska S, Czimmerer Z, Káplár M, Penyige A, Szabó GG, et al. Hyperglycaemia suppresses microRNA expression in platelets to increase P2RY12 and SELP levels in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 2017; 117(3): 529-42.
 59. Koppers-Lalic D, Hackenberg M, Bijnisdorp IV, van Eijndhoven MA, Sadek P, Sie D, et al. Nontemplated nucleotide additions distinguish the small RNA composition in cells from exosomes. *Cell Rep* 2014; 8(6): 1649-58.
 60. Gidlöf O, van der Brug M, Öhman J, Gilje P, Olde B, Wahlestedt C, et al. Platelets activated during myocardial infarction release functional miRNA, which can be taken up by endothelial cells and regulate ICAM1 expression. *Blood* 2013; 121(19): 3908-17, S1-26.
 61. Laffont B, Corduan A, Plé H, Duchez AC, Cloutier N, Boilard E, et al. Activated platelets can deliver mRNA regulatory Ago2•microRNA complexes to endothelial cells via microparticles. *Blood* 2013; 122(2): 253-61.
 62. Liang H, Yan X, Pan Y, Wang Y, Wang N, Li L, et al. MicroRNA-223 delivered by platelet-derived microvesicles promotes lung cancer cell invasion via targeting tumor suppressor EPB41L3. *Mol Cancer* 2015; 14(1): 58.
 63. Anene C, Graham AM, Boyne J, Roberts W. Platelet microparticle delivered microRNA-Let-7a promotes the angiogenic switch. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(8): 2633-43.
 64. Michael JV, Wurtzel JG, Mao GF, Rao AK, Kolpakov MA, Sabri A, et al. Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth. *Blood* 2017; 130(5): 567-80.
 65. Angenieux C, Maitre B, Eckly A, Lanza F, Gachet C, de la Salle H. Time-dependent decay of mRNA and ribosomal RNA during platelet aging and its correlation with translation activity. *PLoS One* 2016; 11(1): e0148064.
 66. Wang H, Wei X, Wu B, Su J, Tan W, Yang K. Tumor-educated platelet miR-34c-3p and miR-18a-5p as potential liquid biopsy biomarkers for nasopharyngeal carcinoma diagnosis. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 3351-60.
 67. Dong X, Ding S, Yu M, Niu L, Xue L, Zhao Y, et al. Small nuclear RNAs (U1, U2, U5) in tumor-educated platelets are downregulated and act as promising biomarkers in lung cancer. *Front Oncol* 2020; 10: 1627.
 68. D'ambrosi S, Visser A, Antunes-Ferreira M, Poutsma A, Giannoukacos S, Sol N, et al. The analysis of platelet-derived circRNA repertoire as potential diagnostic biomarker for non-small cell lung cancer. *Cancers* 2021; 13(18): 4644.
 69. Li X, Liu L, Song X, Wang K, Niu L, Xie L, et al. TEP linc-GTF2H2-1, RP3-466P17. 2, and linc-ST8SIA4-12 as novel biomarkers for lung cancer diagnosis and progression prediction. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021; 147(6): 1609-22.
 70. Dong X, Song X, Ding S, Yu M, Shang X, Wang K, et al. Tumor-educated platelet SNORD55 as a potential biomarker for the early diagnosis of non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer* 2021; 12(5): 659-66.
 71. Wei J, Meng X, Wei X, Zhu K, Du L, Wang H. Down-regulated lncRNA ROR in tumor-educated platelets as a liquid-biopsy biomarker for

- nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149(8): 4403-9.
72. Ye B, Li F, Chen M, Weng Y, Qi C, Xie Y, et al. A panel of platelet-associated circulating long non-coding RNAs as potential biomarkers for colorectal cancer. *Genomics* 2022; 114(1): 31-7.
73. Ehya F, Kalantari S, Bandehpour M, Kazemi B. Preliminary Information of Iranian Lizard *Leishmania* Promastigote Transcriptome Sequencing by Next-Generation Sequencing (NGS) Method. *Iran J Parasitol* 2023; 18(3): 362-8.
74. Liu H, Begik O, Lucas MC, Ramirez JM, Mason CE, Wiener D, et al. Accurate detection of m6A RNA modifications in native RNA sequences. *Nat Commun* 2019; 10(1): 4079.
75. Parker MT, Knop K, Sherwood AV, Schurch NJ, Mackinnon K, Gould PD, et al. Nanopore direct RNA sequencing maps the complexity of *Arabidopsis* mRNA processing and m6A modification. *Elife* 2020; 9: e49658.

The Importance of Different Types of RNA Molecules in Platelets for the Diagnosis and Monitoring of Tumor Progression

Abolfazl Kalantari¹, Afsaneh Tavasoli², Golnaz Minaeian³, Sima Kalantari^{4,5}

Review Article

Abstract

Background: Platelets are multi-purpose cell parts circulating abundantly in the blood and can be educated by their environment. Platelets actively change their nucleic acid content in response to local and systemic pathological conditions and can play a role in cancer development and progression by supporting the growth, survival, and dissemination of tumor cells. In the current study, the importance of RNAs in platelets -as less invasive biomarkers- for early diagnosis of cancers and also for tracking tumor progression has been investigated.

Methods: Reliable scientific databases such as PubMed, Web of Science, Scopus, and Google Scholar were used to gather relevant articles for this review study.

Findings: The nucleic acid content of platelets is provided both by their generator (megakaryocyte) and mediators such as cancer cells. Different types of coding and non-coding RNA make up the nucleic acid content of platelets, and cancer cells affect platelet RNA content in tumor-educated platelets through direct and indirect pathways.

Conclusion: Advances in molecular technologies and subsequent deep insight into the profile of tumor-educated platelet RNAs, including the discovery of small and longer regulatory RNAs, have enabled the analysis of tumor-educated platelet RNA profiles as a new source for early cancer diagnosis.

Keywords: Tumor biomarkers; Blood platelets; RNA; Tumor-educated platelet

Citation: Kalantari A, Tavasoli A, Minaeian G, Kalantari S. **The Importance of Different Types of RNA Molecules in Platelets for the Diagnosis and Monitoring of Tumor Progression.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(753): 15-28.

1- MSc, Department of Hematology and Blood Banking, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- PhD Student, Drug Design and Bioinformatics Unit, Medical Biotechnology Department, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
3- MSc, Diagnostic Laboratory Science and Technology Research Center, School of Paramedical Sciences, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
4- PhD, Department of Molecular Imaging, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Regenerative Medicine Group (REMEDI), Universal Scientific Education & Research Network (USERN), Tehran, Iran
Corresponding Author: Sima Kalantari, PhD, Department of Molecular Imaging, School of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: sm.kalantari@smbu.ac.ir