مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره پنجم شماره چهارم. ص۴۹۵-۵۰۶، ۱۳۹۷

مقاله پژوهشی

مطالعه بیوانفورماتیک اعضای خانواده miR-200 و ژن‌های هدف آن در سرطان پروستات

مریم خراسانی[۱]، شیرین شهبازی[۲]، رضا مهدیان[۳]*

•دریافت مقاله: ۹۷/۲/۳۰ •پذیرش مقاله: ۹۷/۸/۱۹

مقدمه: با توجه به محدودیت‌های تست تشخیصی رایج سرطان پروستات، معرفی بیومارکرهای با ویژگی بالاتر جهت تشخیص دقیق‌تر و به‌هنگام سرطان پروستات مورد توجه می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیوانفورماتیکی خانواده miR-200 (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, miR-429) و پیش‌بینی هدف‌های ژنی این خانواده، جهت بررسی بیشتر تحت عنوان بیوماکر تشخیصی بود.

روش: این تحقیق از نوع تئوری و بر پایه بررسی بیوانفورماتیکی میکرو RNA بود که به منظور جستجوی ژن‌های هدف خانواده miR-200 در مسیرهای سیگنالینگ شناخته شده در پاتوژنز سرطان پروستات از پایگاه DIANA TOLLS-mirPath v.3 استفاده شد. سپس به تأیید ژن‌های معرفی شده توسط ابزارهای پیشگویی کننده آنلاین مانند RNAhybrid, MiRWalk, Targetscan, پرداخته شد. در انتها نقش عملکردی ژن‌های هدف معرفی شده توسط پایگاه بیوانفورماتیک DAIVID بررسی شد.

نتایج: با توجه به نتایج حاصل از این بررسی ژن E2F3 هدف مشترک تمام اعضای خانواده miR-200 است، BCL2 به عنوان هدف مشترک miR-200b/c/429 و CCNE2 به عنوان هدف مشترک miR-200a/141 بودند. همچنین miR-200c با هدف قرار دادن CDKN1B و miR-429 با هدف قرار دادن KRAS می‌توانند در ایجاد سرطان پروستات مداخله کنند.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اعضای خانواده miR-200 با هدف قرار دادن ژن‌های دخیل در پروسه‌های بیولوژیکی مهم و مسیرهای مولکولی دخیل در پاتوژنز سرطان پروستات احتمالاً می‌توانند تحت عنوان بیومارکر تشخیصی در مطالعات آتی مورد بررسی بیشتر قرار بگیرند.

کلیدواژه‌ها: سرطان پروستات، خانواده miR-200، پیش‌بینی بیوانفورماتیک

•**ارجاع:** خراسانی مریم، شهبازی شیرین، مهدیان رضا. مطالعه بیوانفورماتیک اعضای خانواده miR-200 و ژن‌های هدف آن در سرطان پروستات. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۷؛ ۵(۴): ۵۰۶-۴۹۵.

۱. دانشجوی دکترای پزشکی مولکولی، بخش پزشکی مولکولی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
۲. دکترای ژنتیک پزشکی، دانشیار گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳. دکترای بیوتکنولوژی پزشکی، دانشیار گروه پزشکی مولکولی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران
* **نویسنده مسئول:** تهران، خیابان پاستور، خیابان ۱۲ فروردین، پلاک ۶۹، انستیتو پاستور ایران
•**شماره تماس:** ۰۲۱۶۴۱۱۲۴۳۹ • **Email:** dr.reza.mahdian@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

مقدمه

سرطان پروستات شایع‌ترین آدنوکارسینومای مردان در ایالت متحده و چهارمین سرطان شایع در جمعیت مردان ایرانی می‌باشد [۲، ۱]. این بیماری اغلب به صورت چند کانونی (۹۰٪-۶۰٪ موارد) ظاهر شده و دارای ماهیت هتروژن ژنتیکی می‌باشد. همچنین در بیشتر موارد، مراحل ابتدایی این بیماری بدون علامت و خاموش می‌باشد. این چالش هم در تشخیص و هم در مدیریت درمان سرطان پروستات محدودیت ایجاد کرده است [۴، ۳]. موارد مثبت و منفی کاذب مشاهده شده در تست تشخیصی رایج سرطان پروستات که شامل اندازه‌گیری سطح سرمی PSA (Prostate-Specific Antigen) است، حاکی از آن است که این تست از ویژگی و حساسیت کافی برخوردار نبوده و در حال حاضر تشخیص قطعی این بیماری نیازمند انجام بیوپسی و تأیید هیستوپاتولوژی می‌باشد؛ لذا معرفی بیومارکرهای اختصاصی که با روش‌های کمتر تهاجمی قابل‌سنجش باشند، جهت تشخیص دقیق‌تر و بهنگام سرطان پروستات موردتوجه می‌باشد [۵].

طی سال‌های اخیر با توجه به شناخت بیشتر مسیرهای مولکولی دخیل در پاتوژنز سرطان‌ها، ماکرو مولکول‌های متعددی در سطح RNA، DNA و پروتئین به عنوان بیومارکر در تشخیص و پیش‌آگهی سرطان‌ها بررسی شده‌اند [۶]. میکروRNAها زیرمجموعه‌ای از RNAهای تک رشته‌ای کوچک (۲۲~ نوکلئوتید) غیر کدشونده هستند که توسط حدود ۳ درصد از ژنوم انسان رمزگذاری می‌شوند. آن‌ها از ناحیه 5′-UTR(Un-translated region) خود تحت عنوان سید (Seed) به ناحیه 3′-UTR بر روی mRNA بالغ ژن هدف خود یعنی ناحیه (microRNA Recognition Element) MRE جفت می‌شوند. میکروRNAها با دو استراتژی شناخته شده از جمله به صورت تجزیه رشته هدف و یا مهار ترجمه آن، دارای نقش کلیدی در تنظیم پس از رونویسی پروسه‌های متعدد بیولوژیکی و مسیرهای مولکولی دخیل در سرطان هستند [۷]. با توجه به این که بیش از ۵۰٪ ژن‌های کد کننده میکروRNAها در نواحی ژنومی مرتبط با سرطان و یا نواحی شکننده ژنوم قرار گرفته‌اند؛ لذا هرگونه بیان نابه‌جای میکروRNAها می‌تواند منجر به اختلال در مسیر تحت تنظیم میکروRNA موردنظر شده و درنهایت منجر به سرطان شوند [۸]. در مطالعات متعدد تغییرات بیان میکروRNAها در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان ریه [۹]، کلون [۱۰]، پستان [۱۱]، پروستات [۱۲] و معده [۱۳] گزارش شده است؛ بنابراین با توجه به تغییرات پروفایل بیانی میکروRNAها در نمونه‌های سرطانی در مقایسه با نمونه‌های نرمال می‌توانند به عنوان بیومارکر تشخیصی، پیش‌آگهی دهنده، مرتبط با پیشرفت بیماری و یا پاسخ به درمان موردبررسی قرار بگیرند [۱۴].

شناسایی mRNA هدف تنظیم شونده توسط ماشین میکروRNA و بررسی تغییرات بیان احتمالی آن می‌تواند در تشخیص مسیر مولکولی دخیل در پاتوژنز سرطان کمک کننده باشد [۱۵]. با توجه به این که در حال حاضر جهت بررسی تغییرات بیان، استفاده از تکنیک‌های مولکولی مانند qRT-PCR، میکروآری و نورتن بلات پرهزینه می‌باشند؛ لذا امکان بررسی تمامی میکروRNAها و هدف‌های ژنی مقدور نیست. از این رو استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیکی پیشگویی کننده جهت انتخاب اهداف ژنی مناسب‌تر برای میکروRNAها، بسیار مقرون به صرفه و دقیق‌تر می‌باشد [۱۶].

طی سال‌های اخیر با پیشرفت علم بیوانفورماتیک، ابزارهای متعدد محاسباتی پیشگویی کننده هدف برای میکروRNAها معرفی شده‌اند که با استفاده از الگوریتم‌های خاص خود و بررسی چندین ویژگی، هدف‌های متعددی بر اساس امتیاز در نظر گرفته برای مجموعه میکروRNA هدف معرفی می‌کنند [۱۷]. برخی از این ویژگی‌ها شامل الگوی جفت‌شدگی (۷ mer,8 mer)، پایداری ترمودینامیکی هیبرید miRNA-mRNA شامل ΔG/ (Minimum Free Energy) MFE، بررسی حفاظت‌شدگی توالی موردنظر و بررسی حضور چندین جایگاه مکمل در هدف می‌باشد [۱۸]. امروزه بیش از ۱۵۰۰ ژن کد کننده میکروRNA که به صورت بیوانفورماتیکی پیش‌بینی شده یا به طور تجربی بودند، معرفی شده‌اند که نقش مهم در عملکرد سلول‌های طبیعی دارند [۱۹]. خانواده میکروRNA - ۲۰۰ دارای ۵ عضو شامل miR-200a، miR-200b، miR-200c، miR-141 و miR-429 می‌باشد. اعضای خانواده این میکروRNA در بین مهره‌داران محافظت شده می‌باشد و در سلول‌های اپی تلیالی به شدت بیان می‌شوند [۲۰]. مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات بیانی این خانواده در سرطان‌های متعدد گزارش شده است [۲۱]. هدف از انجام این مطالعه، بررسی بیوانفورماتیکی خانواده میکروRNA- ۲۰۰ و پیش‌بینی هدف‌های ژنی این خانواده مؤثر در ایجاد سرطان پروستات جهت بررسی بیشتر تحت عنوان بیوماکر تشخیصی/ پیش آگهی می‌باشد.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

روش

این تحقیق از نوع تئوری و بر پایه بررسی بیوانفورماتیکی میکروRNA و هدف بالقوه آن توسط الگوریتم و پایگاه‌های محاسباتی موجود در سایت‌های آنلاین پیشگویی کننده هدف می‌باشد. بدین منظور در ابتدا به بررسی نقش خانواده میکروRNA-۲۰۰ در ایجاد سرطان پروستات پرداخته شد. سپس به جستجوی ژن‌های هدف آن‌ها در مسیرهای سیگنالینگ شناخته شده در پاتوژنز سرطان پروستات پرداخته و شبکه میانکنش میکروRNA خانواده- ۲۰۰- ژن‌ها رسم شد. در انتها به بررسی تأیید ژن‌های معرفی شده توسط الگوریتم‌های مختلف ارائه شده توسط ابزارهای پیشگویی کننده آنلاین پرداخته شد.

بررسی بیوانفورماتیکی نقش خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در سرطان پروستات

به منظور بررسی نقش خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در ایجاد سرطان پروستات، به جستجوی تغییرات بیان اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در این بیماری در سایت OncomiR به آدرس (http://www.oncomir.org) پرداخته شد (جدول ۱). این پایگاه یک منبع آنلاین جامع از تغییرات بیان میکروRNAها در ۳۰ نوع سرطان می‌باشد [۲۲]. داده‌های مورد استفاده در این پایگاه از منبع اطلس ژنوم سرطان (The Cancer Genome Atlas /TCGA) گردآوری شد و حاوی miRNA-Seq, RNA-Seq و اطلاعات بالینی بیماران می‌باشد. در این سایت توانایی جستجوی میکروRNAها با قابلیت بیوماکری دارای نقش در تشکیل، بقاء و خصوصیات بالینی سرطان وجود دارد. همچنین پروفایل بیانی میکروRNAها در شرایط نرمال و سرطانی قابل بررسی می‌باشد و با ارائه P-value ارزش آماری تغییرات بیانی میکروRNA را با سرطان موردنظر محاسبه می‌نماید. جهت بررسی P-value این پایگاه از آزمون paired t-test برای نمونه‌های سرطانی و نرمال استفاده شد. در این مطالعه سطح معنی‌داری P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

بررسی بیوانفورماتیکی نقش خانواده میکرو RNA- ۲۰۰ در مسیرهای مولکولی دخیل در پاتوژنز سرطان پروستات

به منظور بررسی نقش خانواده میکروRNA-۲۰۰ در مسیرهای سیگنالینگ مداخله‌گر در بیماری‌زایی سرطان پروستات، ابتدا اعضای این خانواده شامل hsa-miR-200a-3p، hsa-miR-200b-3p، hsa-miR-200c-3p، hsa-miR-141-3p و hsa-miR-429 در سایت بیوانفورماتیکی DIANA TOOLS - mirPath v.3 با آدرس (http://snf-515788.vm.okeanos.grnet.gr/) بررسی شدند [۲۳]. این سایت قابلیت بررسی نقش تنظیم کنندگی میکروRNAها و مسیرهای مولکولی تنظیم شونده توسط آن‌ها را دارد. همچنین ژن‌های هدف معرفی شده به منظور بررسی مسیر سیگنالینگ دخیل در پاتوژنز سرطان پروستات بررسی شدند.

ابتدا پس از وارد کردن اسم کامل اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در پنجره مربوط به پایگاه KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome) و با انتخاب الگوریتم TarBase V7.0 به بررسی مسیرهای مولکولی و نقشه حرارتی (Heat Map) اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ پرداخته شد (شکل ۱ قسمت A).

همچنین در ادامه ژن‌های معرفی شده توسط DIANA TOLLS-mirPath v.3 در پایگاه جامع اطلاعات میکروRNAها، miRWalk2.0، به آدرس (http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2) برای تمامی اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ بررسی شد و شبکه هدف-میکروRNA خانواده- ۲۰۰ با تمرکز بر مسیرهای سیگنالینگ تنظیم شونده توسط میکروRNA -هدف نیز با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape3.5.1 طراحی شد (شکل ۱ قسمت B).

انتخاب هدف ژنی مورد تأیید اعضای خانواده میکرو RNA- ۲۰۰

به منظور اطمینان از صحت نتایج و جلوگیری از نتایج مثبت کاذب از ۱۱ پایگاه شناخته شده پیشگویی کننده هدف ژنی آنلاین قرار گرفته در پایگاه miRWalk 2.0 استفاده شد. برای این منظور ژن‌های معرفی شده توسط پایگاه DIANA TOLLS-mirPath v3. که در حداقل سه میکروRNA مشترک بودند در این پایگاه‌ها با انتخاب اتصال آن‌ها به ناحیه 3′- UTR از ژن هدف مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت تأیید هر ژن در هر پایگاه امتیاز ۱ به خود گرفته و در صورتی که توسط پایگاه موردنظر تأیید نمی‌شد، نمره ۰ به آن ژن تعلق گرفت. یک امتیاز نهایی از مجموع امتیازهای کسب شده توسط هر ژن از سایت‌های پیشگویی کننده تعیین شد. ژن‌هایی که امتیاز بالاتری داشتن (حداقل امتیاز ۷ از ۱۱) از نظر تعداد ناحیه سید و امتیاز در پایگاه TargetScan به آدرس

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

(http://www.targetscan.org/vert_72/) بررسی شدند و ژن‌های با امتیاز بالاتر در نهایت تحت عنوان هدف ژنی بالقوه اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در نظر گرفته شدند. سپس از نظر عملکردی و یا مسیر KEGG در پایگاه بیوانفورماتیک DAVID به آدرس https://david.ncifcrf.gov/ با استفاده از ابزار کلاسترینگ حاشیه‌نویسی عملکردی مورد بررسی قرار گرفتند [۲۴، ۲۵].

نتایج

تأیید نقش خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در ایجاد سرطان پروستات

نتایج به دست آمده از پایگاه OncomiR در جدول ۱ ذکر شد. بر اساس نتایج این پایگاه در ابتدا hsa-miR-200c با P-value 2.23E-14 و پس از آن hsa-miR-141-3p با P- value9.38E-11 بیشترین ارتباط با سرطان پروستات را دارند. اگرچه hsa-miR-200a-3p و hsa-miR-200b-3p نیز تغییرات بیانی از لحاظ آماری معنادار را در نمونه‌های تومور در مقایسه با نمونه نرمال دارند. همچنین اطلاعات آماری کافی برای hsa-miR-429 وجود نداشت.

جدول ۱: نتایج حاصل از بررسی تغییرات بیان اعضای خانواده میکرو RNA- ۲۰۰ در سرطان پروستات با استفاده از پایگاه OncomiR

miRNA Name	T-Test P-value	T-Test FDR	Expression in PRAD	Tumor Log2 Mean Expression	Normal Log2 Mean Expression
hsa-miR-200a-3p	3.10E-02	6.50E-02	۷/۶۹	۷/۱۷	۶/۶
hsa-miR-200b-3p	2.52E-03	6.78E-03	۹/۵۴	۹/۱۹	۸/۴۷
hsa-miR-200c-3p	2.23E-14	1.04E-12	۱۳/۶۵	۱۳/۱۵	۱۱/۴۲
hsa-miR-141-3p	9.38E-11	1.39E-09	۱۰/۰۳	۹/۴	۷/۹۱
hsa-miR-429	NA	NA	۶/۶۶	NA	NA

FDR: false discovery rate
PRAD: prostate adenocarcinoma

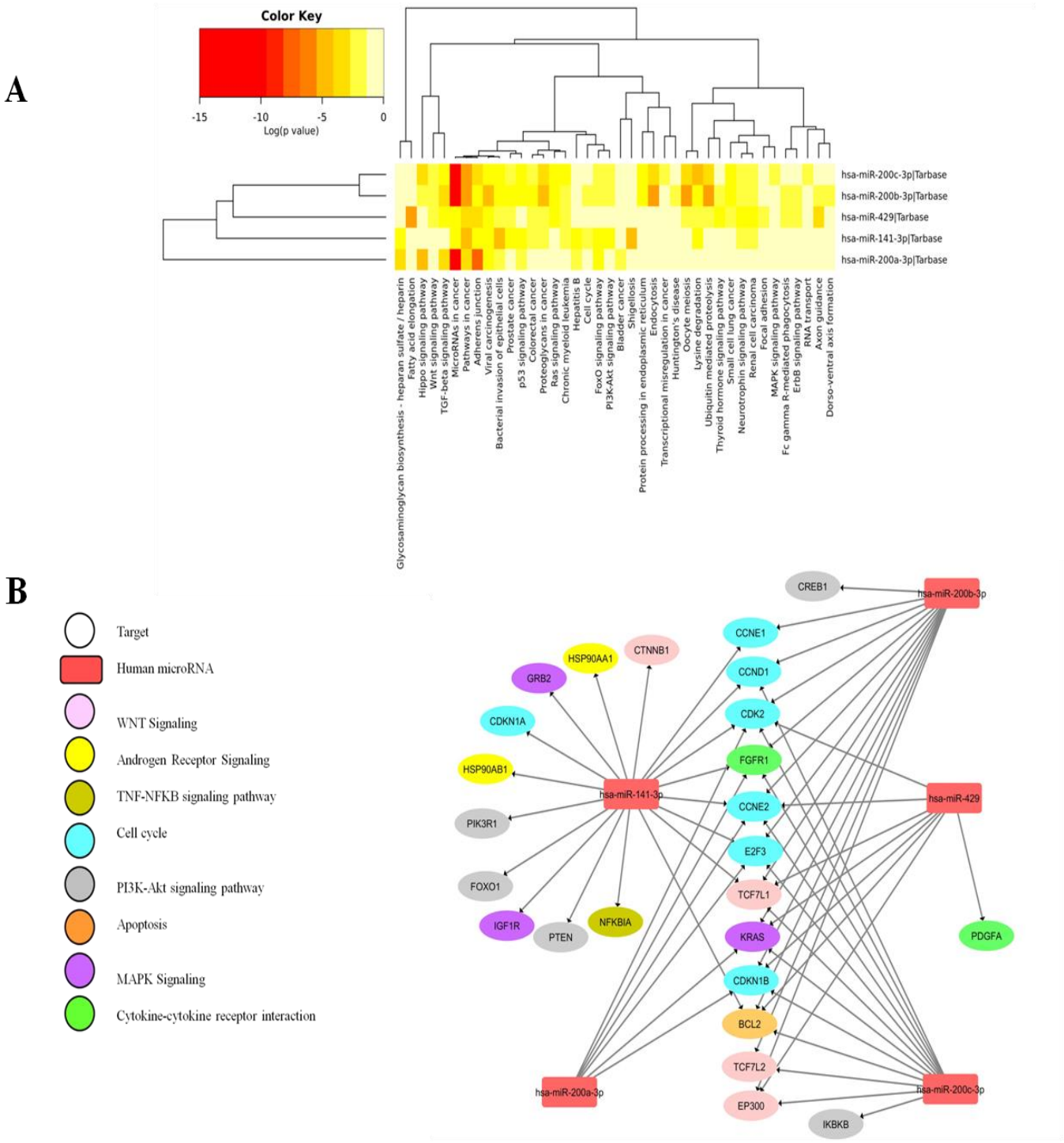
رسم شبکه اعضای خانواده میکرو RNA- ۲۰۰ و هدف‌ها در مسیرهای سیگنالینگ سرطان پروستات

نتایج حاصل از بررسی اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ با استفاده از پایگاه DIANA TOLLS-mirPath v.3 نشان داد که ۴ عضو این خانواده از طریق میانکنش با ۲۵ ژن با P-value 2.54 E-06 در سرطان پروستات نقش دارند (جدول ۳). همچنین با توجه به نتایج حاصل از جدول ۱ و ۲ می‌توان نتیجه گرفت که تمام اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در پاتوژنز سرطان پروستات نقش دارند. از آنجایی که hsa-miR-200a-3p در داده‌های حاصل از ابزار mirPath وجود نداشت ۲۵ ژن که به عنوان ژن‌های در ارتباط با سایر اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ معرفی شده بودند در پایگاه miRWalk 2.0 برای hsa-miR-200a-3p بررسی شدند. که نتایج در جدول ۳ و شکل ۱ نشان داده شد. همچنین بررسی ۲۵ ژن معرفی شده توسط نقش آن‌ها در مسیرهای سیگنالینگ مؤثر در سرطان پروستات در سایت DIANA TOOLS-mirPath v.3 انجام شد و شبکه اعضای خانواده میکروRNA –ژن هدف با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape _ 3.5.1 رسم شد (شکل ۱B). نتایج حاکی از این است که اثر تنظیم‌کنندگی خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در پاتوژنز سرطان پروستات در پروسه‌های بیولوژیکی چرخه سلولی و آپوپتوز همچنین مسیرهای سیگنالینگ WNT، PI3K-AKT، MAPK، گیرنده آندرژن و واکنش سایتوکاین-سایتوکاین می‌باشد.

جدول ۲: نتایج حاصل از بررسی اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در مسیر KEGG سرطان پروستات با استفاده از پایگاه DIANA TOOLS-mirPath v.3

KEGG pathway	microRNAs	P- value	Genes
Prostate cancer (hsa05215)	hsa-miR-200b-3p	0.002873001	۱۳
Prostate cancer (hsa05215)	hsa-miR-200c-3p	0.020806781	۱۲
Prostate cancer (hsa05215)	hsa-miR-141-3p	0.001869826	۱۸
Prostate cancer (hsa05215)	hsa-miR-429	0.035013921	۸

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]



شکل ۱: نتایج خانواده میکرو200 -RNA و هدف‌های ژنی آن در سرطان پروستات حاصل از پایگاه DIANA TOOLS - mirPath v.3: شکل A نقشه حرارتی اعضای خانواده میکرو200 -RNA. ارزش آماری بیان خانواده میکرو200 -RNA از رنگ کرم به رنگ قرمز زیاد می‌شود. قسمت B: شبکه خانواده میکرو–200 RNA– هدف‌های معرفی شده توسطv.3 mirPath با تأکید بر مسیرهای بیولوژیکی و سیگنالینگ دخیل در سرطان پروستات

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ۳: نتایج حاصل از ژن‌های تعامل کننده با اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در مسیرهای مولکولی دخیل در سرطان پروستات با استفاده از پایگاه DIANA-miRpath v.3

#	Gene Name	Gene Ensembl id	hsa-miR-200a-3p	hsa-miR-200b-3p	hsa-miR-200c-3p	hsa-miR-141-3P	hsa-miR-429	#	Gene Name	Gene Ensembl id	hsa-miR-200a-3p	hsa-miR-200b-3p	hsa-miR-200c-3p	hsa-miR-141-3P	hsa-miR-429
۱	TCF7L2	ENSG00000148737	–	√	√	–	–	۱۴	E2F3	ENSG00000112242	–	√	√	√	–
۲	CDK2	ENSG00000123374		√	√	√	√	۱۵	HSP90AB1	ENSG00000096384	–	–	–	√	–
۳	HSP90AA1	ENSG00000080824	–	–	–	√	–	۱۶	NFKBIA	ENSG00000100906	–	–	–	√	–
٤	TCF7L1	ENSG00000152284	–	√	√	√	√	۱۷	PIK3R1	ENSG00000145675	–	–	–	√	–
٥	BCL2	ENSG00000171791	–	√	√	√	√	۱۸	EP300	ENSG00000100393	–	√	√	–	√
٦	CDKN1B	ENSG00000111276	–	√	√	–	√	۱۹	CCNE1	ENSG00000105173	–	√	–	√	–
۷	IGF1R	ENSG00000140443	–	–	–	√	–	۲۰	CDKN1A	ENSG00000124762	–	–	–	√	–
۸	KRAS	ENSG00000133703	–	√	√	–	√	۲۱	PTEN	ENSG00000171862	–	–	–	√	–
۹	CREB1	ENSG00000118260	–	√	–	–	–	۲۲	FGFR1	ENSG00000077782	–	√	√	√	–
۱۰	IKBKB	ENSG00000104365	–	–	√	–	–	۲۳	FOXO1	ENSG00000150907	–	–	–	√	–
۱۱	CCND1	ENSG00000110092	–	√	√	√	–	۲۴	GRB2	ENSG00000177885	–	–	–	√	–
۱۲	CTNNB1	ENSG00000168036	–	–	–	√	–	۲۵	PDGFA	ENSG00000197461	–	–	–	–	√
۱۳	CCNE2	ENSG00000175305	–	√	√	√	√								

بررسی بیوانفورماتیکی ژن‌های هدف خانواده میکرو RNA- ۲۰۰

نتایج حاصل از بررسی ژن‌های هدف در پایگاه‌های پیشگویی کننده در جدول ۴ نشان داده شد. با توجه به نتایج حاصل از این بررسی، ژن E2F3 می‌تواند به عنوان هدف مشترک تمام اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ مورد بررسی قرار بگیرد. همچنین به عنوان هدف اختصاصی برای hsa-miR-200a-3p ژن CCNE2، برای hsa-miR-200b-3p ژن BCL2، برای hsa-miR-200C-3p ژن‌های BCL2 و CDKN1B، هدف hsa-miR-141-3p ژن CCN2E و هدف برای hsa-miR-429 ژن‌های BCL2 و KRAS در نظر گرفته شد؛ بنابراین بیشترین نقش تنظیم‌کنندگی اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ با توجه به هدف‌های انتخاب شده در این تحقیق شامل پروسه‌های چرخه سلولی، آپوپتوز و مسیر سگنالینگ MAPK می‌باشد (شکل ۲).

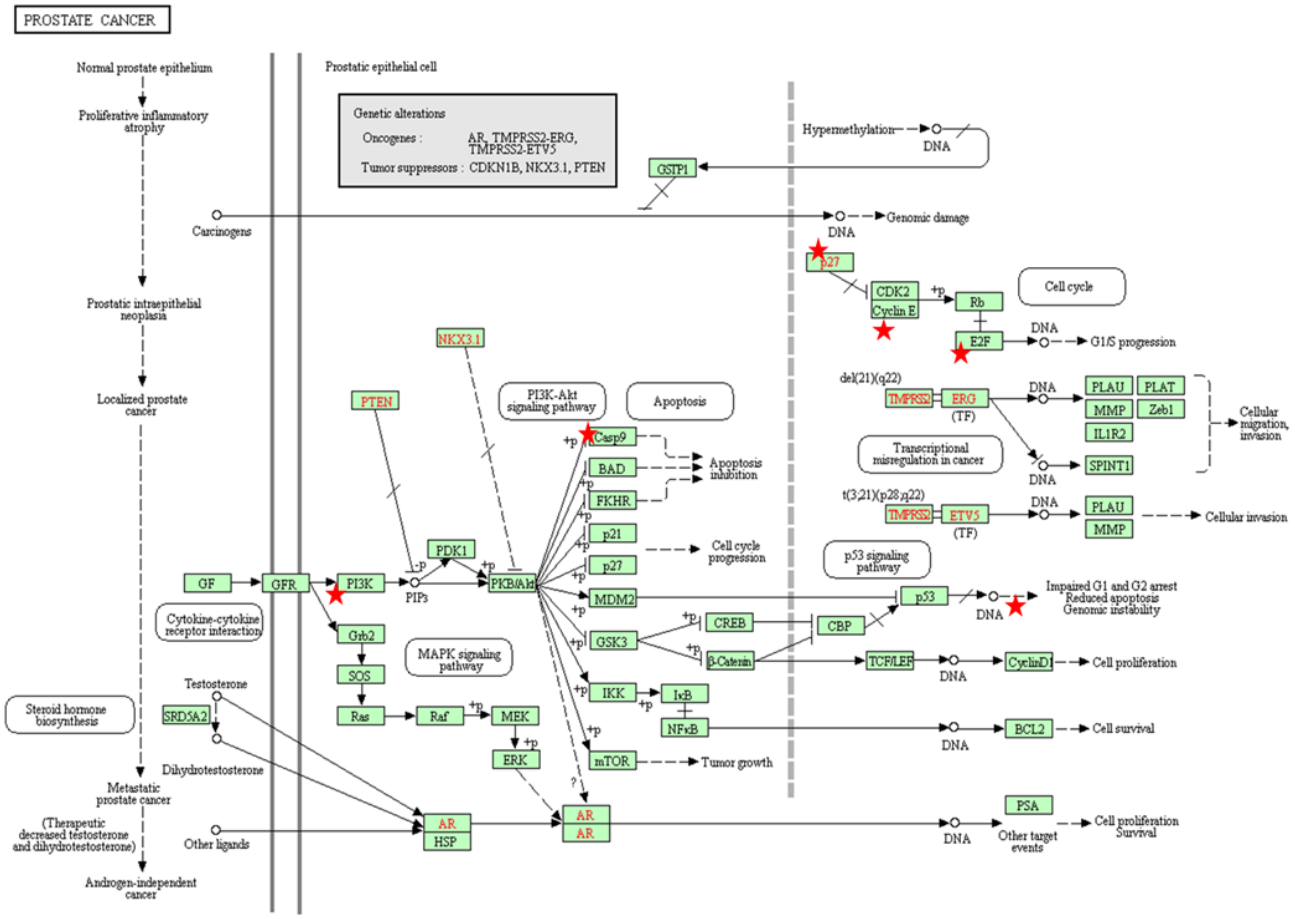
[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

جدول ۴: نتایج مرتب شده در فایل اکسل حاصل از بررسی ژن‌های هدف اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ در پایگاه‌های پیشگویی کننده

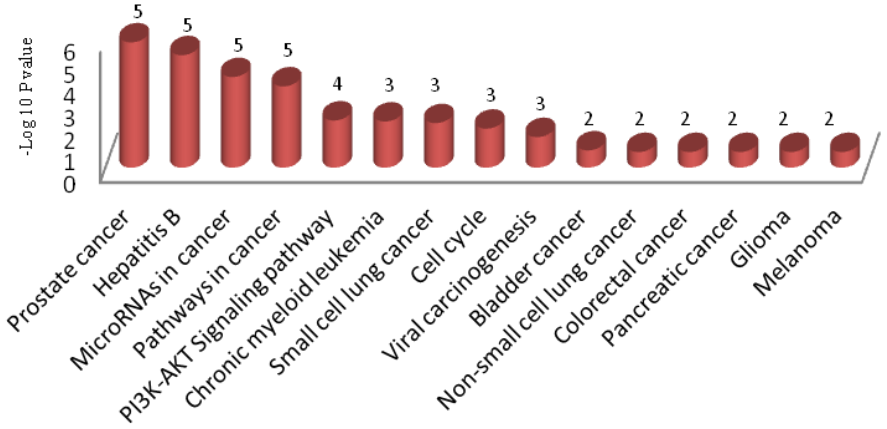
miRNA	Gene	EntrezID	Refseq ID	miRWalk	Microt4	miRanda	mirbridge	miRDB	miRMap	miRNAMap	Pictar2	PITA	RNA22	RNAhybrid	Targetscan	SUM	seed match	Pct
hsa-miR-200a-3p	KRAS	۳۸۴۵	NM_033360	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷	7mer-m8	< ۰/۱
hsa-miR-200a-3p	CCNE2	۹۱۳۴	NM_057749	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۹	8mer	۰/۴۵
hsa-miR-200a-3p	E2F3	۱۸۷۱	NM_001949	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱۱	8mer	۲/۸۵
hsa-miR-200a-3p	FGFR1	۲۲۶۰	NM_01174064	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷	7mer-m8	۰/۱۲
hsa-miR-200b-3p	CDK2	۱۰۱۷	NM_001798	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۷	8mer	۰/۳
hsa-miR-200b-3p	BCL2	۵۹۶	NM_000633	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۸	7mer-m8	۰/۷
hsa-miR-200b-3p	E2F3	۱۸۷۱	NM_001949	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۸	7mer-m8	۰/۷۱
hsa-miR-200b-3p	EP300	۲۰۳۳	NM_001429	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۷	7mer-1A	۰/۱۴
hsa-miR-200c-3p	CDK2	۱۰۱۷	NM_001798	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۷	8mer	۰/۳
hsa-miR-200c-3p	BCL2	۵۹۶	NM_000633	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۱	۱	۱	۱	۸	7mer-m8	۰/۷
hsa-miR-200c-3p	CDKN1B	۱۰۲۷	NM_004064	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۷	7mer-m8	۰/۸۱
hsa-miR-200c-3p	CCNE2	۹۱۳۴	NM_057749	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۷	7mer-m8	۰/۳
hsa-miR-200c-3p	E2F3	۱۸۷۱	NM_001949	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۹	7mer-m8	۰/۷۱
hsa-miR-200c-3p	EP300	۲۰۳۳	NM_001429	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۸	7mer-1A	۰,۱۴
hsa-miR-141-3p	KRAS	۳۸۴۵	NM_033360	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷	7mer-m8	< ۰/۱
hsa-miR-141-3p	CCNE2	۹۱۳۴	NM_057749	۱	۰	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۹	8mer	۰/۴۵
hsa-miR-141-3p	E2F3	۱۸۷۱	NM_001949	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۱۱	8mer	۰/۸۵
hsa-miR-141-3p	FGFR1	۲۲۶۰	NM_01174064	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷	7mer-m8	۰/۱۲
hsa-miR-429	CDK2	۱۰۱۷	NM_001798	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۰	۰	۰	۰	۱	۱	۷	8mer	۰/۳
hsa-miR-429	BCL2	۵۹۶	NM_000633	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۸	7mer-m8	۰/۷
hsa-miR-429	KRAS	۳۸۴۵	NM_033360	۱	۱	۱	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۱	۱	۱	۷	7mer-m8	۰/۸۷
hsa-miR-429	E2F3	۱۸۷۱	NM_001949	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۱	۱	۱	۰	۱	۱	۹	7mer-m8	۰/۷۱
hsa-miR-429	EP300	۲۰۳۳	NM_001429	۱	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۱	۱	۰	۱	۱	۷	7mer-1A	۰/۱۴

شکل A نقشه مسیرهای سیگنالینگ شناخته در سرطان پروستات حاصل از DIANA TOOLS - mirPath v.3 را نشان می‌دهد. ستاره‌های قرمز نشان دهنده مسیرهای دخیل در ژن‌های هدف خانواده میر ۲۰۰ مورد تأیید قرار گرفته در این مطالعه است که شامل cyclin E2(CCNE2), E2F transcription factor 3(E2F3) , KRAS proto-oncogene GTPase (KRAS) ,cyclin dependent kinase inhibitor 1B(CDKN1B) , BCL2, apoptosis regulator(BCL2) می‌باشند. شکل B، ۱۵ نتیجه برتر حاصل از بررسی ژن‌های هدف مورد تأیید در این مطالعه توسط پایگاه بیوانفورماتیک DAVID و بررسی مسیر KEGG نشان می‌دهد. محور y نشان دهنده –Log10 P value می‌باشد که در این نمودار از P value تعدیل شده توسط نرخ خطا بنجامین استفاده شد. همچنین در بالای هر ستون نمودار تعداد ژن‌های هدف که در آن پروسه مشارکت می‌کنند، نشان داده شد.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]



A



B

شکل ۲: نقش ژن‌های هدف پیشگویی شده در KEGG و مسیرهای سیگنالینگ دخیل در بیماری‌زایی سرطان پروستات

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

بحث و نتیجه‌گیری

علی رغم گذشت بیش از بیست سال تأیید تست اندازه گیری سطح سرمی PSA توسط FDA شاهد محدودیت‌های تشخیصی آن بوده، از این رو استفاده از بیومارکرهای با اختصاصیت بیشتر جهت تشخیص دقیقتر بیماری موردنیاز است [۲۶]. با توجه به مطلعات پیشین و تأیید تغییرات مشاهده شده در پروفایل بیانی میکروRNAها در نمونه‌های توموری و غیرتوموری، این‌گونه پیشنهاد می‌شود که آن‌ها می‌توانند تحت عنوان بیومارکر تشخیصی و یا پیش آگهی دهنده مورد استفاده قرار بگیرند [۲۷]. همچنین با ظهور تکنیک‌های مولکولی نوین و آگاهی از جزئیات بیشتر مسیرهای مولکولی، می‌توان نقش میکروRNAها در تنظیم مسیرهای مولکولی دخیل در سرطان‌ها را بررسی کرد. مسیرهای سیگنالینک گیرنده آندروژن، MAPK، WNT و PI3K-AKT از جمله مسیرهای دخیل در ایجاد سرطان پروستات شناخته شده‌اند [۲۸]. استفاده از ابزارهای پیشگویی کننده بیوانفورماتیکی و تأیید هدف‌های ژنی میکروRNAها نقش مهمی در انتخاب صحیح، سریع و کم هزینه‌تر نسبت به روش‌های تجربی-آزمایشگاهی دارد [۲۹]. برخی از این ابزارها به عنوان یک اطلس کامل اطلاعات عمل کرده و نتایج تجربی مطالعات انجام شده در گذشته و پیشگویی بیوانفورماتیکی را توأم در برگرفته‌اند و داده‌های بسیار نزدیک به نتایج واقعی ارائه می‌دهند. پایگاه‌های پیشگویی کننده با استفاده از الگوریتم‌های محاسباتی مختلف، اتصال میکروRNA به نواحی مختلف ژن هدف مانند ناحیه 3′ UTR، CDS و 5′UTR را پیش‌بینی کرده و با توجه به امتیاز تعلق گرفته به ژن‌ها، هدف مناسب‌تر را معرفی می‌کنند. میکروRNAها یکی از تنظیم‌کنندگان پروسه‌های بیولوژیکی مهم مانند چرخه سلولی و آپوپتوز هستند [۳۰]. با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه خانواده میکروRNA- ۲۰۰ با هدف قرار دادن 3′-UTR از mRNA E2F3 چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند. E2F3 یک فاکتور رونویسی است که از تنظیم کننده‌های چرخه سلولی می‌باشد و فاز چرخه سلولی G1 را به مرحله S پیش می‌برد [۳۱]. آخرین گزارش‌ها شبکه‌های پیچیده بین میکروmRNAها و E2F3 را در تنظیم تعادل این حوادث از جمله تکثیر، آپوپتوز، متاستاز و همچنین مقاومت دارویی معرفی کرده‌اند. تغییرات در عملکردهای E2F3 با پیش‌آگهی ضعیف در سرطان‌های مختلف همراه است [۳۲، ۳۱].

ژن سایکلین E2 کد کننده پروتئین CCNE2 یکی دیگر از تنظیم کننده‌های چرخه سلولی است که فاز G1 را به سمت مرحله S پیش می‌برد [۳۳]. مطالعات گذشته اظهار کرده‌اند که بیان افزایش یافته CCNE2 با پاتوژنز [۳۴]، مقاومت درونی غدد درون‌ریز [۳۵]، متاستاز و کاهش بقاء [۳۶] در سرطان پستان مرتبط است. در یک مطالعه انجام شده در سرطان پروستات اعلام شد که CCNE2 در بیماران مبتلا به فرم غیرقابل درمان و پیشرفته آدنوکارسینومای پروستات تحت نام CRCP(Castration-Resistant Prostate Cancer) افزایش یافته است و همبستگی معکوس با سطح miR-30a دارد. علاوه بر این، CCNE2 به عنوان هدف مستقیم miR-30a شناخته شد [۳۷]. بر اساس نتایج حاصل از بررسی الگوریتم‌های پیش‌بینی کننده هدف میکروRNAها در مطالعه حاضر، CCNE2 به عنوان هدف ژنی بالقوه برای دو عضو از اعضای خانواده میکروRNA - ۲۰۰ شامل hsa-miR-200a-3p و hsa-miR-141-3p می‌باشد.

(cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B) CDKN1B یکی دیگر از تنظیم کننده‌های مهم (انتقال مرحله G0 به S) چرخه سلولی است که با خصوصیت مهارکننده توموری در توقف چرخه سلولی در پاسخ به آسیب DNA دارای نقش می‌باشد [۳۸]. از دست رفتن این ژن به عنوان آغازگر سرطان پروستات مطرح شده است و CDKN1B جهش یافته و یا حذف شده با پیشرفت این بیماری در ارتباط است [۳۹]. نتایج حاصل از مطالعه بیوانفورماتیکی حاکی از این بود که hsa-miR-200c-3p می‌تواند CDKN1B را هدف قرار دهد و با تغییرات بیانی در این میکروRNA، با اختلال در مسیر تنظیم کننده چرخه سلولی در برابر آسیب DNA در بیماری‌زایی سرطان پروستات نقش داشته باشند.

اولین مهار کننده شناخته شده در فرایند آپوپتوز، BCL2 بود. بر هم خوردن تعادل بین پروتئین‌های ضد آپوپتوز و پیش برنده آپوپتوز یکی از دلایل آغاز و پیشرفت سرطان می‌باشد. BCL2 یک پروتئین پیش برنده بقا و ضد آپوپتوز است که با برهمکنش با پروتئین‌هایی مانند BAD، BAX و BID باعث مهار فرایند آپوپوتوز می‌شود [۴۰]. بیان تغییر یافته BCL2 در سرطان‌های مختلف گزارش شده و به عنوان یکی از اهداف درمانی مطرح است [۴۱]. شایان ذکر است که در سرطان پروستات نیز مطالعات نشان داده‌اند که BCL2 به شدت در سرطان پروستات مستقل از آندروژن بیان شده است. همچنین BCL2 نیز به هدف درمانی در درمان سرطان پروستات عنوان

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

شده است [۴۲]. بر اساس نتایج مطالعه بیوانفورماتیکی این مطالعه ناحیه 3′- UTR از mRNA BCL2 با ناحیه سید hsa-miR-200b-3p، hsa-miR-200c-3p و hsa-miR-429 مکمل می‌باشد و به عنوان هدف ژنی این اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ می‌تواند با تغییرات بیانی این میکروRNA ها در پاتوژنز سرطان پروستات نقش داشته باشد. شواهد مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که پروتئین KRAS یک مبدل سیگنال مهم در تنظیم پاسخ‌های سلولی در طول تکثیر سلول، تمایز و بقاء است. عملکرد محوری پروتئین KRAS در تنظیم مسیرهای MAPK و PI3K / AKT اثر آن بر میزان تکثیر سلول‌های طبیعی و سرطانی است. همچنین فعال شدن جهش‌های پروتئین KRAS که اغلب در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد، نشان دهنده پیش‌آگهی ضعیف و افزایش مقاومت به برخی از درمان‌های سرطانی است [۴۳]. قابل توجه است که افزایش سیگنال PTEN / PI3K - AKT تقریباً در تمام موارد سرطان پروستات اتفاق می‌افتد و بیان نابه‌جای در مسیر سیگنالینگ Ras-MAPK در بیش از ۴۰٪ تومورهای اولیه پروستات و ۹۰٪ متاستازهای پروستات رخ می‌دهد [۴۴]. بر اساس نتایج حاصل از بررسی بیوانفورماتیکی این مطالعه KRAS به عنوان هدف برای تمام اعضای خانواده میکروRNA ۲۰۰ معرفی شد؛ ولی پس از بررسی دقیق‌تر و در نظر گرفتن خصوصیات جانبی این ژن به صورت قابل قبول‌تر هدف برای miR-429 معرفی شد.

به طور کلی اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ با توجه به نقش تنظیم‌کنندگی در دو پروسه بیولوژیکی مهم (چرخه سلولی و آپوپتوز) و مسیرهای سیگنالینگ دارای هدف ژنی می‌توانند در پاتوژنز سرطان‌ها از جمله سرطان پروستات دخیل باشند.

استفاده از بررسی‌های بیوانفورماتیکی در کنار تکنیک‌های نوین می‌تواند در افزایش سرعت و شناسایی دقیق تر بیومارکرها بسیار کمک کننده باشد. در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اعضای خانواده میکروRNA- ۲۰۰ با هدف قرار دادن ژن‌های دخیل در پروسه‌های بیولوژیکی مهم و مسیرهای مولکولی دخیل در سرطان پروستات می‌توانند با تغییرات پروفایل بیانی در نمونه‌های تومور تحت عنوان بیومارکر تشخیصی/پیش آگهی دهنده در مطالعات آزمایشگاهی مورد بررسی بیشتر قرار بگیرند.

تعارض منافع

نویسندگان اظهار نمودند که هیچ گونه تعارض منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68(1):7-30.

2. Esmaeimzadeh N, Salahi-Moghaddam A and Khoshdel A. Geographic distribution of important cancers in Iran. Hormozgan Medical Journal 2015; 19(2): 66-76.

3. Frame FM, Noble AR, Klein S, Walker HF, Suman R, Kasprowicz R, et al. Tumor heterogeneity and therapy resistance - implications for future treatments of prostate cancer. J Cancer Metastasis Treat 2017;3:302-14.

4. Andreoiu M, Cheng L. Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications. Hum Pathol 2010;41(6):781-93.

5. Velonas VM, Woo HH, dos Remedios CG, Assinder SJ. Current status of biomarkers for prostate cancer. Int J Mol Sci 2013;14(6):11034-60.

6. Xi X, Li T, Huang Y, Sun J, Zhu Y, Yang Y, et al. RNA Biomarkers: Noncoding RNA 2017;3(1). pii: E9.

7. Peng Y, Croce CM. The role of MicroRNAs in human cancer. Signal Transduct Target Ther 2016;1:15004.

8. Melo SA, Esteller M. Dysregulation of microRNAs in cancer: playing with fire. FEBS Lett 2011;585(13):2087-99.

9. Kumarswamy R, Mudduluru G, Ceppi P, Muppala S, Kozlowski M, Niklinski J, et al. MicroRNA-30a inhibits epithelial-to-mesenchymal transition by targeting Snai1 and is downregulated in non-small cell lung cancer. Int J Cancer 2012;130(9):2044-53.

10. Lu MH, Huang CC, Pan MR, Chen HH, Hung WC. Prospero homeobox 1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells by inhibiting E-cadherin via miR-9. Clin Cancer Res 2012;18(23):6416-25.

11. Cheng CW, Wang HW, Chang CW, Chu HW, Chen CY, Yu JC, et al. MicroRNA-30a inhibits cell migration and invasion by downregulating vimentin expression and is a potential prognostic marker in breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;134(3):1081-93.

12. Guan H, Liu C, Fang F, Huang Y, Tao T, Ling Z, et al. MicroRNA-744 promotes prostate cancer progression through aberrantly activating Wnt/beta-catenin signaling. Oncotarget 2017;8(9):14693-707.

13. Feng R, Chen X, Yu Y, Su L, Yu B, Li J, et al. miR-126 functions as a tumour suppressor in human gastric cancer. Cancer Lett 2010;298(1):50-63.

14. Calin GA, Croce CM. MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 2006;6(11):857-66.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

15. Liu B, Li J, Cairns MJ. Identifying miRNAs, targets and functions. Brief Bioinform 2014;15(1):1-19.
16. Moradi N, Paryan M, Khansarinejad B, Rafiei M, Mondanizadeh M. Bioinformatic Prediction of miRNAs Targeting NOTCH1 and HBx Genes in Chronic Hepatitis B-Induced Hepatocellular Carcinoma. Arak Medical University Journal 2017; 19(117): 89-101. Persian
17. Akhtar MM, Micolucci L, Islam MS, Olivieri F, Procopio AD. Bioinformatic tools for microRNA dissection. Nucleic Acids Res 2016;44(1):24-44.
18. Min H, Yoon S. Got target? Computational methods for microRNA target prediction and their extension. Exp Mol Med 2010;42(4):233-44.
19. Holland B, Wong J, Li M, Rasheed S. Identification of human microRNA-like sequences embedded within the protein-encoding genes of the human immunodeficiency virus. PLoS One 2013;8(3):e58586.
20. Humphries B, Yang C. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. Oncotarget 2015;6(9):6472-98.
21. Koutsaki M, Libra M, Spandidos DA, Zaravinos A. The miR-200 family in ovarian cancer. Oncotarget 2017; 8(39): 66629–40.
22. Wong NW, Chen Y, Chen S, Wang X. OncomiR: an online resource for exploring pan-cancer microRNA dysregulation. Bioinformatics 2018;34(4):713-5.
23. Vlachos IS, Zagganas K, Paraskevopoulou MD, Georgakilas G, Karagkouni D, Vergoulis T, et al. DIANA-miRPath v3.0: deciphering microRNA function with experimental support. Nucleic Acids Res 2015;43(W1):W460-6.
24. Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. Nat Protoc 2009;4(1):44-57.
25. Huang da W, Sherman BT, Lempicki RA. Bioinformatics enrichment tools: paths toward the comprehensive functional analysis of large gene lists. Nucleic Acids Res 2009;37(1):1-13.
26. Saini S. PSA and beyond: alternative prostate cancer biomarkers. Cell Oncol (Dordr) 2016;39(2):97-106.
7. Fabris L, Ceder Y, Chinnaiyan AM, Jenster GW, Sorensen KD, Tomlins S, et al. The Potential of MicroRNAs as Prostate Cancer Biomarkers. Eur Urol 2016;70(2):312-22.
28. Khorasani M, Mahdian R, Peymani A. The role of microRNAs in the pathogenesis, diagnosis and treatment of prostate cancer. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences 2016; 20(3): 65-74. Persian.
29. Banwait JK, Bastola DR. Contribution of bioinformatics prediction in microRNA-based cancer therapeutics. Adv Drug Deliv Rev 2015;81:94-103.
30. Ambros V. The functions of animal microRNAs. Nature 2004;431(7006):350-5.
31. Gao Y, Feng B, Lu L, Han S, Chu X, Chen L, et al. MiRNAs and E2F3: a complex network of reciprocal regulations in human cancers. Oncotarget 2017;8(36):60624-39.
32. Zeng X, Yin F, Liu X, Xu J, Xu Y, Huang J, et al. Upregulation of E2F transcription factor 3 is associated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. Oncol Rep 2014;31(3):1139-46.
33. Gudas JM, Payton M, Thukral S, Chen E, Bass M, Robinson MO, et al. Cyclin E2, a novel G1 cyclin that binds Cdk2 and is aberrantly expressed in human cancers. Mol Cell Biol 1999;19(1):612-22.
34. Payton M, Scully S, Chung G, Coats S. Deregulation of cyclin E2 expression and associated kinase activity in primary breast tumors. Oncogene 2002;21(55):8529-34.
35. Caldon CE, Sergio CM, Kang J, Muthukaruppan A, Boersma MN, Stone A, et al. Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. Mol Cancer Ther 2012;11(7):1488-99.
36. Sieuwerts AM, Look MP, Meijer-van Gelder ME, Timmermans M, Trapman AM, Garcia RR, et al. Which cyclin E prevails as prognostic marker for breast cancer? Results from a retrospective study involving 635 lymph node-negative breast cancer patients. Clin Cancer Res 2006;12(11 Pt 1):3319-28.
37. Zhang L, Zhang XW, Liu CH, Lu K, Huang YQ, Wang YD, et al. miRNA-30a functions as a tumor suppressor by downregulating cyclin E2 expression in castration-resistant prostate cancer. Mol Med Rep 2016;14(3):2077-84.
38. Krishnan K, Steptoe AL, Martin HC, Wani S, Nones K, Waddell N, et al. MicroRNA-182-5p targets a network of genes involved in DNA repair. RNA 2013;19(2):230-42.
39. Hamilton MP, Rajapakshe KI, Bader DA, Cerne JZ, Smith EA, Coarfa C, et al. The landscape of microrna targeting in prostate cancer defined by AGO-PAR-CLIP. Neoplasia 2016;18(6):356-70.
40. Adams JM, Cory S. The BCL-2 arbiters of apoptosis and their growing role as cancer targets. Cell Death Differ. 2018 Jan;25(1):27-36.
41. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. Oncogene 2007;26(9):1324-37.
42. McDonnell TJ, Troncoso P, Brisbay SM, Logothetis C, Chung LW, Hsieh JT, et al. Expression of the protooncogene bcl-2 in the prostate and its association with emergence of androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 1992;52(24):6940-4.
43. Jančík S, Drábek J, Radzioch D, Hajdúch M. Clinical Relevance of KRAS in human cancers. Journal of Biomedicine and Biotechnology 2010; 1- 13.
44. Cai H, Memarzadeh S, Stoyanova T, Beharry Z, Kraft AS, Witte ON. Collaboration of Kras and androgen receptor signaling stimulates EZH2 expression and tumor-propagating cells in prostate cancer. Cancer Res 2012;72(18):4672-81.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2019; 5(4): 495-506

Bioinformatics Study of the miR-200 Family and the Target Genes in Prostate Cancer

Maryam Khorasani[1], Shirin Shahbazi[2], Reza Mahdian[3]*

• **Received:** 20 May, 2018 • **Accepted:** 10 Nov, 2018

Introduction: Considering the limitations of the common diagnostic test for prostate cancer, the introduction of higher-specific biomarkers for a more accurate and timely diagnosis of prostate cancer is desired. In this study, we aimed to investigate the miR-200 family (miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141, and miR-429) and their target genes using bioinformatics prediction tools in order to propose potential diagnostic biomarkers for prostate cancer.
Method: In this theoretical study, based on bioinformatics study of micro RNA, the DIANA TOLLS-mirPath v.3 database was used to search the target genes of the miR-200 family in the signaling pathways known in prostate cancer pathogenesis. Then, we confirmed the suggested genes by the online predictive tools such as MiRWalk, Targetscan and RNAhybrid. Finally, the functional role of target genes was investigated on the DAIVID bioinformatics database.
Results: According to the results of this study, the E2F3 gene is the target of all family members of miR-200, BCL2 is the common target of miR-200b / miR-200c / miR-429 and CCNE2 is the common target of miR-200a / miR-141 subsets. Also, miR-200c and miR-429 can modulate the pathogenesis of prostate cancer by targeting CDKN1B and KRAS genes, respectively.
Conclusion: The results of this study showed that members of the miR-200 family targeting the genes involved in important biological processes and molecular pathways of prostate cancer pathogenesis are likely to be effective diagnostic biomarkers in future experimental studies.

Keywords: Prostate cancer, miR-200 family, Bioinformatics

• **Citation:** Khorasani M, Shahbazi S, Mahdian R. Bioinformatics Study of the miR-200 family and the Target Genes in Prostate Cancer. Journal of Health and Biomedical Informatics 2019; 5(4): 495-506.

1. Ph.D. Student of Molecular Medicine, Molecular Medicine Dept., Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran
2. Ph.D. in Medical Genetics, Associate Professor in Medical Genetics Dept., Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3. Ph.D. in Medical Biotechnology, Associate Professor in Medical Biotechnology Dept., Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

***Correspondence**: Pasteur Institute of Iran (IPI), No. 69, 12th Farwardin Ave, Tehran, Iran.
• **Tel:** 021 64112439 • **Email:** dr.reza.mahdian@gmail.com

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]