Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 20, No. 2, Summer 2020, Pages 212-221

Bioinformatic-based Identification of MicroRNAs with Biomarker Potential in Colon Cancer from Microarray Data

Valizadeh M[1], Babaei E*[2], Sharifi R[3], Yazdanbod A[4]

1. Department of Molecular Genetics, Faculty of Basic Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
2. Department of Animal Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran
3. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
4. Digestive Diseases Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

**** Corresponding author.*** Tel: +984133392686, Fax: +984133356026, E-mail: babaei@tabrizu.ac.ir

Received: Jun 3, 2020 Accepted: Oct 21, 2020

ABSTRACT

***Background & objectives**:* Colon cancer is a common disease in the world that causes high mortality in affected people. The lack of appropriate diagnostic and prognostic markers has led to the failure in early diagnosis of colorectal malignancies. MicroRNAs play an important role in controlling the expression of target genes involved in the development and progression of colon cancer. The aim of the present study was the bioinformatics identification of microRNAs with distinct expression in cancerous and non-cancerous colon samples.

***Methods**:* This type of study was theoretical bioinformatics and microarray data of 1513 colon cancer samples with the accession number of GSE115513 were obtained from the GEO site and marker genes were selected by using R program. Target genes of the identified microRNAs were provided by TARGETSCAN software and finally, the graphical network was plotted in Cytoscape software.

***Results**:* Analysis of microarray data showed that has-miR-663b, has-miR-650, has-miR-17-5p, has-miR-4539 and has-miR-501-3p have biomarker potential in cancer samples. Statistical analysis and investigation of the target genes indicated that miR-663b (ROC^{AUC}=0.8965, p=0.001) and has-miR-650 (ROC^{AUC}=0.9104, p=0.001) had significant distinct expression between cancerous and non-tumor margins with biomarker potential.

***Conclusion**:* The has-miR-663b and has-miR-650 genes can be used as diagnostic markers to distinguish colon cancer from non-cancerous samples.

Keywords: Bioinformatic; microRNAs; Colon Cancer; Microarray Data

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

شناسایی بیوانفورماتیکی microRNA های با توان بیومارکری در سرطان روده بزرگ از روی داده‌های ریز آرایه

مهدی ولی زاده[۱]، اسماعیل بابائی[۲]*، رسول شریفی[۳]، عباس یزدان بد[٤]

۱. گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم پایه، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
۲. گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
٤. مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران
* نویسنده مسئول. تلفن: ۲۶۸۶ ۳۳۳۹ ۰٤۱ فاکس: ۶۰۲۷ ۳۳۳۵ ۰٤۱ پست الکترونیک: babaei@tabrizu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سرطان روده بزرگ یک بیماری شایع در جهان می‌باشد که باعث مرگ و میر بالایی در افراد مبتلا می‌شود. نبود مارکر مناسب تشخیصی و پیش آگهی باعث عدم شناسایی بدخیمی‌های سرطان کولون در زمان مناسب شده است. ژن‌های microRNA با کنترل بیان ژن‌های هدف در بروز و پیشروی سرطان کولون نقش مهمی را ایفا می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر، شناسایی بیوانفورماتیکی microRNA های احتمالی موثر با بیان متمایز در نمونه های سرطانی و غیرسرطانی کولون بود.

روش کار: این مطالعه از نوع تئوریکال بیوانفورماتیکی بوده و داده های ریزآرایه مربوط به ۱۵۱۳ نمونه سرطان روده با شماره دستیابی GSE115513 از سایت GEO انتخاب شد و با استفاده از برنامه R، ژن‌های مارکر انتخاب گردید. ژن‌های هدف microRNA های شناسائی شده با برنامه TARGETSCAN مشخص شدند و در نهایت، شبکه گرافیکی با برنامه Cytoscape رسم گردید.

یافته‌ها: آنالیز داده‌های ریزآرایه نشان داد که has- miR-663b، has-miR-650، has- miR-17-5p، has-miR-4539 و has-miR-501-3p دارای توان بیومارکری در نمونه های سرطانی می‌باشند. آنالیز آماری و بررسی ژن‌های هدف این microRNA نشان داد که ژن‌های has-miR-663b (p=0.001 و ROC^{AUC}=0.8965) و has-miR-650 (p=0.001 و ROC^{AUC}=0.9104) دارای بیان متمایز معنی دار بین نمونه های سرطانی و حاشیه غیرتوموری بوده و توان بیومارکری دارند.

نتیجه گیری: ژن‌های has- miR-663b و has-miR-650 می‌توانند به عنوان مارکر تشخیصی برای تفکیک نمونه های سرطانی روده بزرگ از نمونه های غیرسرطانی بکار گرفته شوند.

واژه های کلیدی: بیوانفورماتیک، microRNA، سرطان روده بزرگ، داده های میکروواری

دریافت: ۱۳۹۹/۳/۱٤ **پذیرش:** ۱۳۹۹/۷/۳۰

مقدمه

سرطان روده بزرگ یکی از رایج‌ترین سرطان‌ها و سومین عامل مرگ و میر وابسته به تومورهای بدخیم در سراسر جهان است [۱]. در کشورهای جهان شرق نیز بدخیمی‌های کولون جزو تومورهای کشنده به‌ویژه در جنس مذکر محسوب می‌شود. برای درمان

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

سرطان روده، روش‌های درمانی مختلفی وجود دارد که جراحی و شیمی‌درمانی از معمول‌ترین این روش‌ها است. بقای پنج ساله در این سرطان اگر در مراحل اولیه تشخیص داده شود ۹۰ درصد می‌باشد، که به علت تشخیص دیرهنگام، این مقدار به کمتر از ۳٤ درصد کاهش می‌یابد [٤-۲].

microRNAها دسته جدیدی از ژن‌های غیرکدکننده می‌باشند که در کنترل فرایندهای داخل سلولی نقش مهمی را ایفا می‌کنند. این RNAها توالی‌های تک‌رشته‌ای به طول ۲۳ تا ۲۵ نوکلئوتید هستند که طی یک فرایند سلولی و از طریق اتصال به توالی‌های مکمل خود در روی mRNA ژن‌های پروتئینی باعث مهار پروتئین‌سازی و در نتیجه از بین‌رفتن آنها می‌شوند [۳-۱]. این مولکول‌ها در تنظیم بیان یک سوم تمامی ژن‌های انسانی دخالت دارند و یک نوع microRNA می‌تواند بیان صدها پروتئین را تنظیم نماید. تغییرات بیان microRNAها در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان ریه، کلون، پستان، پروستات و معده گزارش شده است. با توجه به پروفایل بیانی متمایز microRNAها در نمونه‌های سرطانی نسبت به نمونه‌های نرمال، می‌توان از آنها به عنوان بیو مارکر تشخیصی، پیش‌آگهی‌دهنده، مرتبط با پیشرفت بیماری و یا پاسخ به درمان استفاده کرد [۵].

در حال حاضر، امکان بررسی تغییرات بیانی همه ژن‌ها در سطح آزمایشگاه مقرون به صرفه نبوده و بهتر است غربالگری اولیه بر روی داده‌های مطالعات ژنوم عملکردی صورت پذیرد. از این رو، استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیکی جهت انتخاب ژن‌های با بیان متمایز در نمونه‌های سرطانی می‌تواند کمک‌کننده باشد [۵،۶]. در سال‌های اخیر، داده‌های بیانی اغلب از طریق مطالعات ریزآرایه ای[1] و یا NGS تولید شده‌اند. ریزآرایه‌ها دارای چیپ‌هایی هستند که داده‌هایی با حجم بالا تولید می‌کنند. در این روش، می‌توان بیان کل RNAهای سلول از جمله microRNAها را مورد بررسی قرار داد. خروجی این آنالیزها در پایگاه GEO در NCBI قابل دسترسی می‌باشد. با استفاده از برنامه‌های نرم افزاری R یا Python، محتوای بیانی ژن‌ها در این مجموعه‌ها مورد آنالیز قرار می‌گیرد تا در محیط In silico بتوان ژن‌های با بیان متمایز بین نمونه‌های بیمار نسبت به کنترل را تفکیک کرد. در این تحقیق، ابتدا microRNAهای شاخص با استفاده از پکیج‌های GEOquery در برنامه R تعیین شده و عملکرد بیولوژیکی آنها با بررسی ژن‌های هدف در برنامه TargetScan مورد تایید قرار گرفت. سپس، شبکه مولکولی مورد نظر با استفاده از برنامه Cytoscape ترسیم گردید [۵].

روش کار

مبنای انجام این مطالعه تئوریکی- بیوانفورماتیکی بوده و طی ۵ مرحله شامل داده یابی، پیش پردازش داده‌ها، آنالیز داده‌ها، یافتن هدف برای microRNAها و در نهایت ترسیم شبکه مولکولی انجام پذیرفت.

داده یابی

برای انجام این مطالعه، نتایج ریزآرایه‌های مربوط به بیان ژن‌های غیرکدکننده مرتبط با سرطان کولون در NCBI و در قسمت GEO[2] مورد بررسی قرار گرفت. داده با کد دسترسی GSE115513 بدلیل پوشش‌دادن ۱۵۱۳ نمونه انسانی توموری و حاشیه غیرتوموری انتخاب شد. این مطالعه در سال ۲۰۱۸، توسط جنیفر و همکاران انجام گرفته است [۷].

پیش پردازش داده‌ها

داده‌ها بعد از انتخاب، نیاز به پایش و پیش‌پردازش دارند که شامل فرمول‌سازی و حذف داده‌های بدون مقدار بود. تمام آنالیزها برای انتخاب مارکر مناسب، در زبان برنامه نویسی R صورت گرفت. بدین منظور، از ورژن ۳،۲ نرم افزار R و پکیج‌های GEOquery استفاده شد. این پکیج‌ها، کامل‌ترین مجموعه آنالیز

[1] Microarray

[2] Gene Expression Ombious

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

داده‌های GEO بوده و به صورت رایگان در دسترس می‌باشند.

با استفاده از فرمان زیر، نام ستون‌های مناسب برای مطابقت با قابلیت چاپ ایجاد گردید:

```
fvarLabels(gset) <-
make.names(fvarLabels(gset))
```

سپس، با استفاده از تفکیک انجام شده هر گروه نامگذاری شدند:

```
sml <-c()
for (i in 1:nchar(gsms)) { sml[i] <-
substr(gsms,i,i) }
```

نمونه‌های peliminate با نام ستون roper "X" مشخص شدند تا مطابقت داشته باشند:

```
sel <- which(sml != "X")
sml <- sml[sel]
gset <- gset[ ,sel]
```

تجزیه و تحلیل داده‌ها

با توجه به فاصله زیاد داده‌های بیان ژن در یافته‌های microarray و احتمال شانسی‌بودن برخی از رکوردها، داده‌های بیانی در لگاریتم پایه دو برده می‌شوند تا مقیاس بیانی نزدیک به هم داشته باشند:

```
ex <- exprs(gset)
qx <- as.numeric(quantile(ex, c(0., 0.25, 0.5,
0.75, 0.99, 1.0), na.rm=T))
|| LogC <- (qx[5] > 100)
|| (qx[6]-qx[1] > 50 && qx[2] > 0)
qx[2] > 0 && qx[2] < 1 && qx[4] > 1 && )
(qx[4] < 2
if (LogC) { ex[which(ex <= 0)] <- NaN
{ exprs(gset) <- log2(ex)
```

طبق دستور زیر داده‌ها نرمال سازی می‌شوند تا مورد آنالیز قرار گیرند:

```
sml <- paste("G", sml, sep="") # set group
names
fl <- as.factor(sml)
gset$description <- fl
Design <- model.matrix(~ description + 0,
gset)
colnames(design) <- levels(fl)
fit <- lmFit(gset, design)
cont.matrix <- makeContrasts(G1-G0,
levels=design)
fit2 <- contrasts.fit(fit, cont.matrix)
fit2 <- eBayes(fit2, 0.01)
tT <- topTable(fit2, adjust="fdr", sort.by="B",
number=250)
tT <- subset(tT,
select=c("ID","adj.P.Val","P.Value","t","B","l
ogFC","miRNA_ID","SPOT_ID","SPOT_ID"
))
write.table(tT, file=stdout(), row.names=F,
sep="\t")
```

برای رسم نمودار[1] کتابخانه‌های زیر فراخوانی می‌شوند:

```
Library (Biobase)
Library (GEOquery)
```

سپس داده‌های نرمال شده ی مقیاسی رسم می‌شوند:

```
palette (c("#dfeaf4","#f4dfdf", "#AABBCC"))
dev.new(width=4+dim(gset)[[2]]/5, height=6)
par(mar=c(2+round(max(nchar(sampleNames
(gset)))/2),4,2,1))
title <- paste ("GSE115513", '/',
annotation(gset), " selected samples", sep =")
boxplot(ex, boxwex=0.6, notch=T, main=title,
outline=FALSE, las=2, col=fl)
legend("topleft", labels, fill=palette(),
bty="n")
```

یافتن هدف برای microRNAها

به منظور تایید کارایی مارکرهای انتخابی، ژن‌های هدف microRNAها در سایت Targetscan انتخاب شدند. با توجه به سادگی محیط این نرم افزار و غنی بودن بانک اطلاعاتی، این پایگاه جهت انتخاب اهداف microRNA در نظر گرفته شد. این نرم افزار، نواحی هفت یا هشت نوکلئوتیدی که مکمل ناحیه هسته از miRNA است را شناسایی می‌کند و از نظر پایداری ترمودینامیکی (بررسی ساختارهای ثانویه و برهم کنش‌های بین مولکولی و درون مولکولی یک اسید نوکلئیک) نیز آن را بررسی می‌کند. از آنجایی که تعداد هدف‌های microRNAها بسیار بالا بود به‌منظور بهینه سازی این هدف، از فیلتر خود Targetscan یعنی همخوانی منطقه seed و پایداری ترمودینامیکی آن استفاده گردید. همچنین، منحنی ROC برای دو ژن نهایی رسم گردید.

[1] Bar Plot

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]
[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

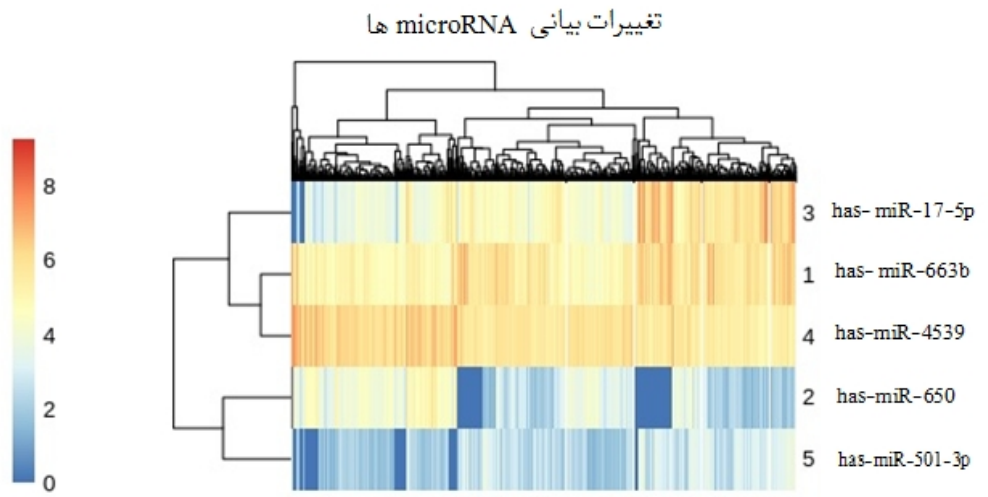
ترسیم شبکه مولکولی

برای ترسیم شبکه مولکولی نرم افزار Cytoscape نرم‌افزار مناسبی می‌باشد که می‌توان با توجه به داده‌های وارد شده، شبکه ارتباطات ممکن را ترسیم کرد. در این مطالعه از ورژن 6.3.1 استفاده شد.

یافته‌ها

انتخاب ژن‌های با توان بیومارکری

در این مطالعه که از داده‌های ریز آرایه با کد دستیابی GSE115513 استفاده شده بود، غربالگری اولیه بر اساس تفاوت در بیان بین نمونه‌های سرطانی و نمونه‌های کنترل غیرسرطانی نشان از پنج microRNA دارد که قابلیت بیومارکری دارند. شکل ۱ ژن‌های با شدت بیان ژن متمایز و معنی‌دار را در قالب یک طیف رنگی در نمونه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. microRNAهای has-miR-663b، has-miR-650، has-miR-17-5p، has-miR-4539 و has-miR-501-3p بالاترین تفاوت بیانی را در آنالیزهای بیوانفورماتیکی داشته‌اند.



شکل ۱. نقشه حرارتی که در آن تغییرات با تفاوت و گرادیانت رنگی نمایش داده می‌شود، در این نمودار تغییرات صفر تا ده بوده که گرادیانتی از بنفش تا قرمز می‌باشد. شماره‌های ۱ تا ۵ به ترتیب نشان دهنده تغییرات بیانی ژن‌های has- miR-663b، has-miR-650، has- miR-17-5p، has-miR-4539 و has-miR-501-3p می‌باشند.

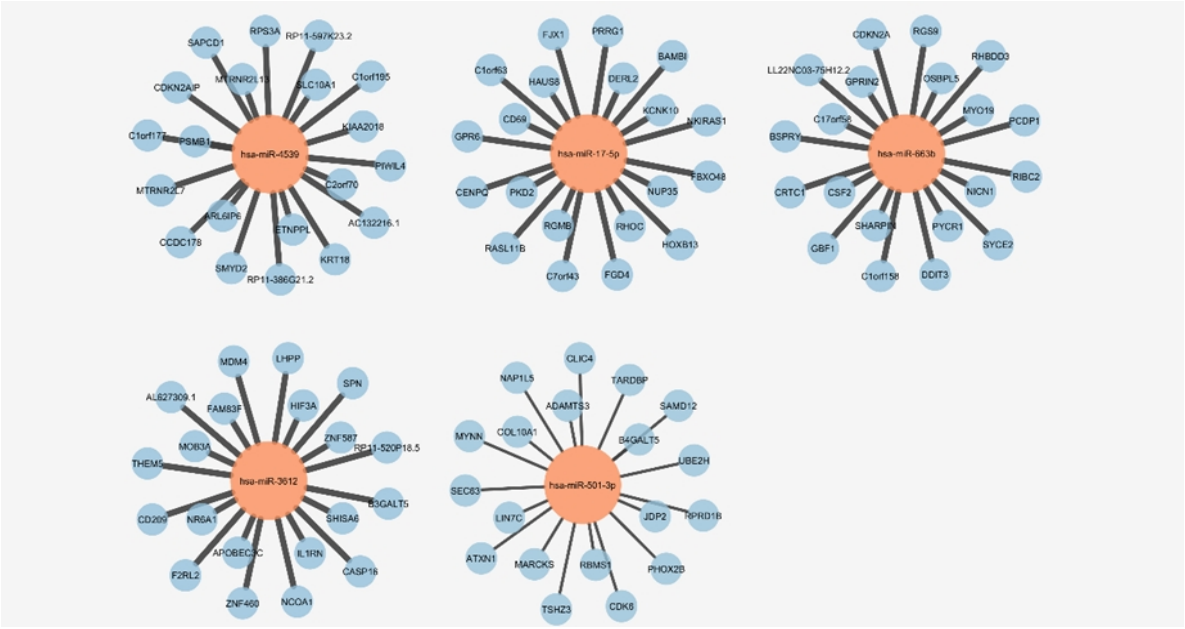
ترسیم شبکه ارتباط microRNA با ژن‌های هدف

بعد از یافتن microRNAهای مذکور، ژن‌های هدف این microRNAها از طریق برنامه آنلاین TargetScan پیدا شده و در قالب شبکه در محیط Cytoscape ترسیم گردید (شکل ۲). شبکه بدست‌آمده نشان‌دهنده ژن‌هایی است که توسط microRNA های مورد مطالعه کنترل می‌شوند. در شکل ۲، اندازه و رنگ ژن‌ها نشان‌دهنده تعداد ارتباط آنها با سایر ژن‌ها در شبکه است. همچنین، پهنای یال‌ها نشان‌دهنده میزان ارتباط بین microRNAها و ژن‌های هدف می‌باشد.

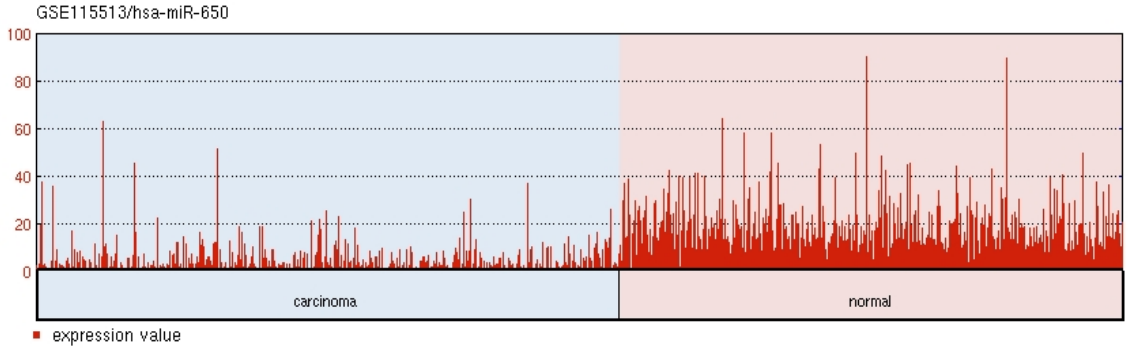
انتخاب ژن‌های مناسب برای مطالعات آزمایشگاهی

برای انتخاب ژن مناسب از بین پنج مورد مذکور، در پایگاه‌های اطلاعاتی از جمله Pubmed و Sciencedirect جستجو صورت گرفت و نشان داد که مطالعات کمی برای دو microRNA شامل miR-663b و miR-650 وجود دارد و از این نظر برای مطالعات آزمایشگاهی می‌تواند در نظر گرفته شود که در دست اقدام می‌باشد. شکل‌های ۳ و ٤ بیان متمایز این دو microRNA را در نمونه‌های سرطانی و کنترل نشان می‌دهد.

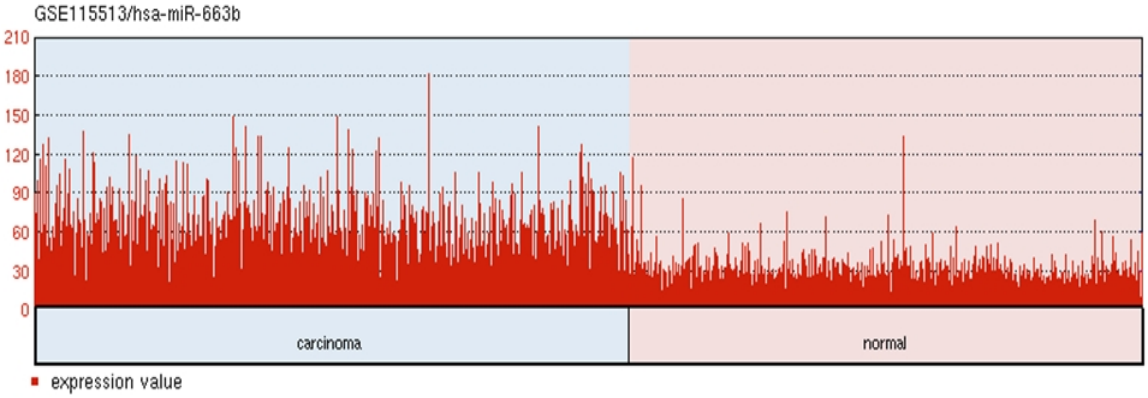
[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]
[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]



شکل ۱. شبکه ترسیمی که نشان‌دهنده ارتباط microRNAهای انتخابی و ژن‌های هدف آنها می‌باشد



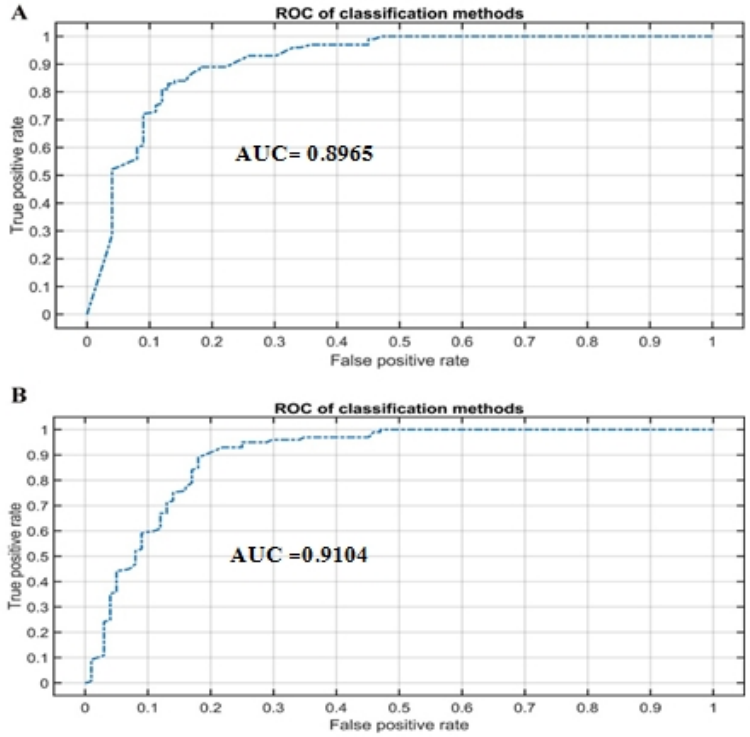
شکل ۲. نمودار نشان‌دهنده تغییرات بیانی microRNA انتخابی has-miR-650 در نمونه‌های سالم و سرطانی می‌باشد



شکل ۳. نمودار نشان‌دهنده تغییرات بیانی microRNA انتخابی has-miR-663b در نمونه‌های سالم و سرطانی می‌باشد

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]
[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

همچنین، منحنی ROC نشان داد که حجم زیر نمودارهای مربوط به هر دو microRNA مذکور بیشتر از ۰/۵ می‌باشد که نشان از اهمیت بیومارکری آنها دارد (شکل ۵).



شکل ۵. نمودار ROC نشان‌دهنده حساسیت و اختصاصیت A: ژن hsa-miR-663b و B: hsa-miR-650 به عنوان فاکتور تشخیصی نمونه‌های سرطانی روده بزرگ

بحث

سرطان روده بزرگ سومین تومور شایع و چهارمین سرطان مرگ‌آور در جهان شرق است [۲]. به رغم تلاش‌های بسیار برای یافتن راهکارهای درمانی جهت تشخیص و درمان سرطان روده، مکانیسم‌های ژنتیک مولکولی درگیر در پاتوژنز این بیماری همچنان ناشناخته باقی مانده است. مطالعات گسترده‌ای عنوان کرده اند که RNAهای غیرکدکننده دارای نقش تنظیمی در سلول می‌باشند [۷،۸]. در تحقیق حاضر، داده‌های ریزآرایه‌ای خام بیان ژنی مربوط به یک مطالعه در سرطان کولورکتال انتخاب شده و با استفاده از برنامه R مورد بررسی قرار گرفت که منجر به انتخاب پنج microRNA گردید که دارای بالاترین امتیاز بودند.

در بررسی بختیاری و همکاران که با عنوان بررسی بیوانفورماتیکی به منظور یافتن miRNA مهارکننده مسیر PI3K/AKT و ارزیابی در رده‌های سلولی سرطان پروستات انجام دادند، مطالعه با هدف به‌دست آوردن miRNA موثر با روش‌های بیوانفورماتیکی انجام گردیده و بررسی‌ها با استفاده از ده الگوریتم متفاوت نشان داد که خانواده miR-29 بعنوان microRNA کاندید در نمونه کنترل و رده‌های سلولی سرطانی می‌باشد [۱۲]. نتایج این مطالعه، افزایش بیان برخی microRNAها را در بافت‌های توموری روده نسبت به بافت‌های سالم آن نشان داد و microRNAهای has-miR-650 و has-miR-663b را به عنوان بیومارکر تشخیصی بالقوه در سرطان روده پیشنهاد کرد. تغییرات بیانی این

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]
[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

microRNAها در شکل‌های ٤ و ٥ نمایان می‌باشد. علاوه بر آن، نتایج ارتباط microRNAهای معرفی‌شده با ژن‌های هدفشان ارتباط گسترده این microRNAها با ژن‌های مهم دخیل در سرطان را نشان داد. با توجه به شکل ۳ می‌توان نتیجه گرفت که ژن CSF2 ارتباط بیانی گسترده‌ای با microRNA has-miR-663b دارد که مطالعات نشان داده است این ژن در سرطانی‌شدن سلول‌ها نقش بسزایی دارد [۱۰،۱۱].

طی تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ توسط مو و همکاران انجام گرفت به بررسی تعداد زیادی از میکروRNAهای دخیل در سرطان‌های مختلف پرداختند و نقش آن‌ها را به عنوان مارکرهای زیستی و درمان مورد بررسی قرار دادند [۱۳]. همچنین، هنردوست و همکاران با استفاده از روش Real Time PCR و استفاده از داده‌های بیوانفورماتیکی، miR-326 و miR-26a را به عنوان دو نشانگر بالقوه برای تشخیص فاز عود و بهبود در بیماران مبتلا به مولتیپل‌اسکلروزیس معرفی کردند [۹]. با توجه به اینکه در این مطالعه صرفاً از ابزار بیوانفورماتیک برای بررسی استفاده شده است و نیز هر کدام از پایگاه داده‌های مورد استفاده از الگوریتم‌ها و روش‌های مختص به خود برای شناسایی اهداف miRNAها استفاده می‌کنند، برای اثبات دقیق نتایج این پژوهش انجام پروژه‌های تحقیقاتی آزمایشگاهی و کلینیکی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین ارزش پیش‌آگهی microRNAها در سرطان نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد. از اهداف دیگر این مطالعه، ارزیابی توان بیومارکری (به عنوان بیومارکر تشخیصی) بیان microRNAهای has-miR-650 و has-miR-663b در سرطان روده بزرگ بود، به همین منظور آنالیز منحنی ROC جهت بررسی پتانسیل تشخیصی آن انجام گرفت. نتایج حاصل از منحنی ROC نشان داد که این دو microRNA می‌توانند به عنوان مارکر مولکولی بالقوه برای سرطان روده مطرح شوند، که بر اهمیت نقش RNAهای غیرکدکننده در سرطان نیز تأکید بیشتری می‌کند. microRNA ها نقش خود از طریق کنترل بیان ژن‌های کدکننده پروتئین اعمال می‌کنند. در بررسی حاضر، has-miR-663b همین طور که در شکل ۲ نمایان است با ژن‌های BSPRY، GPRIN2 و CSF2 برهم‌کنش قابل توجهی را دارد. مطالعه گراف[1] و همکاران نشان داد که ژن BSPRY مهارکننده فعالیت ژن TRPV5 می‌باشد [١٤]. چندین مطالعه نقش ژن TRPV5 را در سرطان نشان داده اند [۱۵،۱۷]. همچنین خلیلی پور و همکاران نقش جهش‌های ژن GPRIN2 را در ارتباط با سرطان مری گزارش کرده اند [۱۸]. تغییرات بیان ژن CSF2 با سرطان‌های مختلف در ارتباط بوده که در جدیدترین مطالعه زو[2] و همکاران دمتیله شدن و افزایش بیان این ژن را در ارتباط با سرطان روده نشان داده‌اند که نشان‌دهنده اهمیت گسترده microRNA می‌باشد [۱۹].

سرطان، دومین عامل مرگ و میر در جهان می‌باشد که تغییرات بیان ژن‌ها جزء عوامل دخیل در توموری‌شدن سلول‌ها می‌باشد. یافته‌های حاصل از این پژوهش و تحقیقات مشابه می‌تواند در آینده نزدیک پژوهشگران را در انتخاب مناسب‌ترین miRNAها به‌عنوان مارکری سودمند در تشخیص و درمان زودهنگام سرطان روده بزرگ یاری نماید.

نتیجه گیری

استفاده از بررسی‌های بیوانفورماتیکی در کنار تکنیک‌های نوین می‌تواند در افزایش سرعت و شناسایی دقیق‌تر بیومارکرها بسیار کمک‌کننده باشد. در نهایت نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ژن‌های has-miR-650 و has-miR-663b می‌توانند به عنوان مارکر تشخیصی برای تفکیک نمونه‌های

[1] Graaf
[2] Xu

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]
[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

سرطانی روده بزرگ از انواع نمونه‌های غیرسرطانی بکار گرفته شوند.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکترای تخصصی ژنتیک مولکولی به کد رساله ۲۲۰۴۸۱۶۸۹۱۰۱۱۸۰۱۸۵۰۹۴

می‌باشد. بدین وسیله نویسندگان تشکر خود را از تمامی کسانی که در پیشبرد اهداف رساله همکاری نمودند، علی‌الخصوص آقای علی امامی، اعلام می‌دارند.

References

1- Rasmussen MH, Lyskjær I, Jersie-Christensen RR, Tarpgaard LS, Primdal-Bengtson B, Nielsen MM, et al. miR-625-3p regulates oxaliplatin resistance by targeting MAP2K6-p38 signalling in human colorectal adenocarcinoma cells. Nat Commun. 2016 Aug;16(7):12436.

2- Park S, Bae J, Nam BH, Yoo KY. Aetiology of cancer in Asia. Asian Pac J Cancer Prev. 2008 Jul-Sep;9(3):371-80.

3- Ng SC, Wong SH. Colorectal cancer screening in Asia. Br Med Bull. 2013;105: 29-42.

4- Xu K, Liang X, Shen K, Sun L, Cui D, Zhao Y, et al. MiR-222 modulates multidrug resistance in human colorectal carcinoma by down-regulating ADAM-17. Exp Cell Res. 2012 Oct; 318(17): 2168-77.

5- Yaghoobi H, Babaei E, Hussen BM, Emami A. "EBST: An Evolutionary multi-objective optimization based tool for discovering potential biomarkers in ovarian cancer. IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinforma. 2020 May;doi:10.1109/TCBB.2020.2993150.

6- Akhtar MM, Micolucci L, Islam MS, Olivieri F, Procopio AD. Bioinformatic tools for microRNA dissection. Nuc Acids Res. 2016 Jan;44(1):24-44.

7- Lattery ML, Herrick JS, Pellatt DF, Stevens JR, Mullany LE, Wolff E, et al. MicroRNA profiles in colorectal carcinomas, adenomas and normal colonic mucosa: variations in miRNA expression and disease progression. Carcinogenesis. 2016 Mar;37(3):245-261.

8- Tahmasebi Mirgani M, Isacchi B, Sadeghizadeh M, Marra F, Bilia AR, Mowla SJ, et al. Dendrosomal curcumin nanoformulation downregulates pluripotency genes via miR-145 activation in U87MG glioblastoma cells. Int J Nanomedicine. 2014 Jan;13(9): 403-17.

9- Honardoost MA, Kiani-Esfahani A, Ghaedi K, Etemadifar M, Salehi M. miR-326 and miR-26a, two potential markers for diagnosis of relapse and remission phases in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. Gene. 2014 Jul;544(2):128-33.

10- Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. Nature. 2005 Feb; 433(7027):769-73.

11- Rudisch A, Dewhurst MR, Horga LG, Kramer N, Harrer N, Dong M, et al. High EMT signature score of invasive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) cells correlates with NFκB driven colony-stimulating factor 2 (CSF2/GM-CSF) secretion by neighboring stromal fibroblasts. PLoS One. 2015 Apr;10(4):e0124283.

12- Aghaee-Bakhtiari SH, Arefian E, Soleimani M, Mirab Samiee S, Noorbakhsh F, Mahdian R, et al. Bioinformatic evaluations for locating the microRNA suppressing PI3K/AKT pathway and analysis in prostate cancer cell lines. Pathobiol Res. 2015;17(4):1-12.

13- Mo MH, Chen L, Fu Y, Wang W, Fu SW. Cell-free circulating miRNA biomarkers in cancer. J Cancer. 2012; 3: 432-48.

14- Graaf SF, Kemp AW, Berg D, Oorschot M, Hoenderop JG, Bindels RJ. Identification of BSPRY as a novel auxiliary protein inhibiting TRPV5 activity. J Am Soc Nephrol. 2006 Jan;17(1):26-30.

15- Semenova SB, Vassilieva IO, Fomina AF, Runov AL, Negulyaev YA. Endogenous expression of TRPV5 and TRPV6 calcium channels in human leukemia K562 cells. Am J Physiol Cell Physiol. 2009 May;296(5):1098-104.

16- Peng JB. TRPV5 and TRPV6 in transcellular Ca(2+) transport: regulation, gene duplication, and

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]

polymorphisms in African populations. Adv Exp Med Biol. 2011;704:239-75.
17- Fan H, Shen YX, Yuan YF. Expression and prognostic roles of TRPV5 and TRPV6 in non-small cell lung cancer after curative resection. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(6):2559-63.
18- Khalilipour N, Baranova A, Jebelli A, Heravi-Moussavi A, Bruskin S, Abbaszadegan MR. Familial esophageal squamous cell carcinoma with damaging rare/germline mutations in KCNJ12/KCNJ18 and GPRIN2 genes. Cancer Genet. 2018 Feb;221:46-52.
19- Xu Z, Zhang Y, Xu M, Zheng X, Lin M, Pan J, et al. Demethylation and overexpression of CSF2 are involved in immune response, chemotherapy resistance, and poor prognosis in colorectal cancer. Onco Targets Ther. 2019 Dec;19(12):11255-69.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-08]

[DOI: 10.52547/jarums.20.2.212]