ترجمه فا
TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

شناسایی مکانیزم تعامل lncRNA-miRNA-mRNA در سرطان پستان بر اساس تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی

چکیده

RNAهای غیر کدشونده نقش مهمی در تنظیم بیان ژن های خاص دارند و در فرایندهای بیولوژیکی سرطان پستان دخیل هستند .اکثریت مطالعات بر تعریف فعالیت های تنظیمی RNA های غیر کدشونده طولانی (lncRNAs)و microRNAs (miRNAs / miRs) متمرکز شده اند و مطالعات اندکی در باره چگونگی رونویسی چگونه lncRNAs و miRNAs انجام شده است. در مطالعه حاضر، بر اساس مجموعه داده های کارسینوم مهاجم پستان از Atlas Genome Cancer در cBioPortalو با استفاده از رویکرد محاسباتی بیوانفورماتیک، یک شبکه lRNA-miRNA-mRNAساخته شد .این شبکه شامل ۶۰۱ گره و ۷۰۶ لبه بود که نشان دهنده شبکه پیچیده ای از اثرات تنظیمی بینlncRNAs ، miRNAsو ژن های هدف است. نتایج این مطالعه نشان داد که miR-510 قویترین گیرنده و تنظیم کننده miRNA تعداد زیادی ژن هدف است. علاوه بر این، مشاهده شد کهlncRNAs PVT1 ، CCAT1و linc00861 تعامل های احتمالی با بیومارکرهای بالینی، شامل پروتئین گیرنده تیروزیین پروتئینkinase erbB-2 ، گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون اثبات شده با استفاده از نرم افزار پیش بینی ارتباط متقابل پروتئین-RNA را نشان داد، شبکه تعاملlncRNA-miRNA-mRNAمطالعات تجربی بیشتری را تسهیل می کند و ممکن است برای تسهیل پیش بینی های biomarker برای توسعه روش های درمان جدید در سرطان پستان استفاده شود.

مقدمه

سرطان پستان شایع ترین بدخیمی در زنان در سراسر جهان در سال ۲۰۱۵ بود (۱ .(سرطان پستان یک بیماری هتروژن بالقوه است که شامل چندین نوع بافت شناختی، ویژگی های پاتولوژیک و انواع رفتارهای بالینی است که

باعث می شود مدیریت بالینی مشکل شود (۲ .(مطالعات متعددی به دنبال پاتوژنز سرطان پستان بوده و برای تعیین شاخص های زیستی برای استفاده به عنوان ابزار تشخیصی و پیش آگهی استفاده شده است .تمرکز اصلی پژوهش بر بررسی نقش میکرو RNA ها (miRNAs / miRs) در سرطان سینه است(۳). اولین مشاهده درگولاسیون miRNA در سرطان پستان توسط lorio et al بود، که برای تجزیه و تحلیل پروفایل miRNA از ۷۶ بافت پستان نئوپلاستیک و ۱۰ نمونه بافت مجاور بافت سالم، آنالیز میکروارگانی انجام داد و ۲۹ miRNA مختل شده شامل miR-10b, miR-125b, miR-145, miR-21 و miR-155 که به طور مداوم در سرطان سینه درگولیت شده را شناسایی کرد. به منظور کشف ارتباط بین miRNAs و متاستاز سرطان، Farazi و همکاران (۵) تولی یابی Solexa ، small RNA از ۱۱ نمونه بافت پستان سالم، ۱۷ نمونه کارسینوم مجرای شیری ، 151نمونه نمونه سرطان سینه مهاجم و ۶ رده سلولی را انجام داده تعداد 269 miRNA های جدید شناسایی کرده و نشان دادند که بیماران با افزایش بیان miR-423 احتمال بیشتری دارد متاستاز را ایجاد کنند.

علاوه برmiRNAs ، RNAهای غیر کد شونده طولانی (lncRNAs) به عنوان عوامل مهمی در توسعه و پیشرفت سرطان پستان نقش دارند (۶). LncRNAsیک گروه ناهمگن از RNA های غیر کد شونده است، از جمله RNA های غیر تکراری که اخیرا کشف شده اند(lincRNAs) ، و آن ها با طول بیشتر از ۲۰۰ bp تعریف می شوند. گپتا و همکاران (۸) نشان دادند که lincRNAs در لکوس HOX به طور سیستماتیک در سرطان پستان دچار اختلال شده و متوجه شد lincRNA HOTAIR در تومورهای اولیه و متاستاز اولیه اولیه بیش از حد بیان می شود؛ بنابراین، HOTAIR ممکن است به عنوان یک پیش بینی کننده از متاستاز و مرگ و میر ناگهانی در تومورهای اولیه پستان باشد. مطالعات متعدد بر روی سرطان پستان انجام شده است؛ با این حال، تحقیقات بیشتری برای شناسایی مکانیزم های موجود و شناسایی روش های جدید درمان سرطان پستان لازم است. ارتباط بین lncRNAs و miRNAs در بیماری های انسانی قبلا مورد بررسی قرار گرفته است، از جمله برخی از شواهد که نشان می دهد که RNA های غیر کد شونده ممکن است به عنوان RNA های درونزا ی رقابتی (ساختارهای سنتی) عمل کنند (۹،۱۰).

وانگ و همکاران (۱۱) شواهد تجربی نشان دادند که RNA های غیر کدشونده ممکن است شبکه ی تعاملی lncRNA-miRNA-mRNA را برای تنظیم سرطان کبد تشکیل دهند؛ نشان داده شد که LncRNA HULC ممکن است به عنوان یک انگل آندوژن عمل کند که بیان miRNA-372 را کاهش داده و این امر باعث کاهش ممانعت از ترجمه ژن هدف آن می شود.

اگرچه تعدادی از سازوکارهای تنظیم کننده موثر بر ارتباط بین بیان ژن و بیان پروتئین روشن شده است، دخالت چندین lncRNA و miRNAs در تنظیم رونویسی در سرطان پستان مورد بررسی قرار نگرفته است. در مطالعه حاضر، از یک رویکرد بیوانفورماتیک برای پیش بینی مکانیزم های تنظیم کننده miRNAs و lncRNA ها و برای ساخت شبکه mRNA-miRNA-mRNA در سرطان سینه استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان دهنده یک نگاه از سرطان پستان از یک تجزیه و تحلیل همزمان lncRNA، miRNA و mRNA است.

مواد و روش ها

شناسایی lncRNA و miRNAs که بیان متفاوت دارند. به منظور بررسی نقش بیان نابجای lncRNA ها در سرطان پستان، برای پیش بینی ژن های متفاوت بیان شده از یک روش بیوانفورماتیک استفاده شد. نمادها و اسامی ژنهای lncRNA از پایگاه داده the HUGO Gene Nomenclature Committee (genenames.org) استخراج شدند. داده های مربوط به سرطان پستان تهاجمی از The Cancer Genome Atlas (TCGA) at the cBioPortal for Cancer Genomics (cbioportal.org) ، بدست آورده شد. با انتخاب مطالعه سرطان و پروفایل ژنومی، ژن های lncRNA هایی که دانلود شده اند ممکن است وارد شده و اطلاعات آن ها نیز ثبت شود. miRNA ها ممکن است به همین شیوه انتخاب شوند.

تجزیه و تحلیل تعامل lncRNA-miRNA.

به منظور شناسایی miRNAs که قادر به هدف قرار دادن lncRNAs هستند، اتصال lncRNAs به miRNA (از جمله ساختارفولد شده پیش بینی شده RNA از LncRNAs و miRNAs) با استفاده از ابزار Bioinformatics RegRNA 2.0 (regrna2.mbc.nctu.edu.tw/detection.html) پیش بینی شد. توالی پروتئین از پایگاه

داده GenBank از مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI؛ ncbi.nlm.nih.gov/genbank)به دست آمد. علاوه بر این، هنگام پیش بینی سایت های هدف miRNA، حداقل انرژی آزاد فولد زیر <-۲۵ تنظیم شده و score سیستم > ۱۶۰ تنظیم شد. Score افزایش یافته توانایی اتصال قویتر را نشان می دهد. با توجه به تعداد زیادی از lncRNAs که در سرطان پستان بطور متفاوت بیان می شوند، lncRNAs هایی انتخا شدند که فرکانس تغییر آن هابیش از ۱۵٪ است. علاوه بر این، توالی lncRNA مرتبط با انسان با استفاده از پایگاه داده NCBI مورد جستجو قرار گرفت.

پیش بینی هدف miRNA و ساخت شبکه lncRNA-miRNA-mRNA.

به منظور پیش بینی اینکه کدام ژن ها با miRNA های انتخاب شده هدف قرار گیرند، از سه پایگاه داده استفاده شد:

TargetScan (targetscan.org)

Microcosm Targets (ebi.ac.uk/Enright-srv/microcosm/htdocs/targets/v5)

PicTar (pictar.mdc-berlin.de/cgi-bin/PicTar_vertebrate.cgi)

برای محدود کردن تعداد نتایج مثبت کاذب ژن هایی که با استفاده از سه پایگاه داده شناسایی ، استفاده شدند. علاوه بر این، به منظور به حداکثر رساندن وضوح نمودار شبکه تأیید شد که lncRNAs تغییرات> ۱۵٪ را نشان می دهد. شبکه تعامل lncRNA-miRNA-mRNA با استفاده از نرم افزار Cytoscapeنسخه ۳,۰؛ (http://www.cytoscape.org/download.php) ساخته شد.

ارتباط بین ویژگی های پاتولوژیک بالینی و lncRNAs.

به منظور بررسی ارتباط بین ویژگی های پاتولوژیک بالینی و lncRNAs، تجزیه و تحلیل کامپیوتری بر اساس برنامه پیش بینی تعامل پروتئین RPISeq (pridb.gdcb.iastate.edu/RPISeq)، که از طبقه بندی کنندگان random forest (RF) و support vector machine (SVM) استفاده می کند، برای پیش بینی ارتباط بین lncRNAs و پروتئین مرتبط با سرطان پستان. توالی پروتئین از پایگاه داده NCBI GenBank بدست آمد.

تجزیه و تحلیل آنتولوژی ژنی (GO).

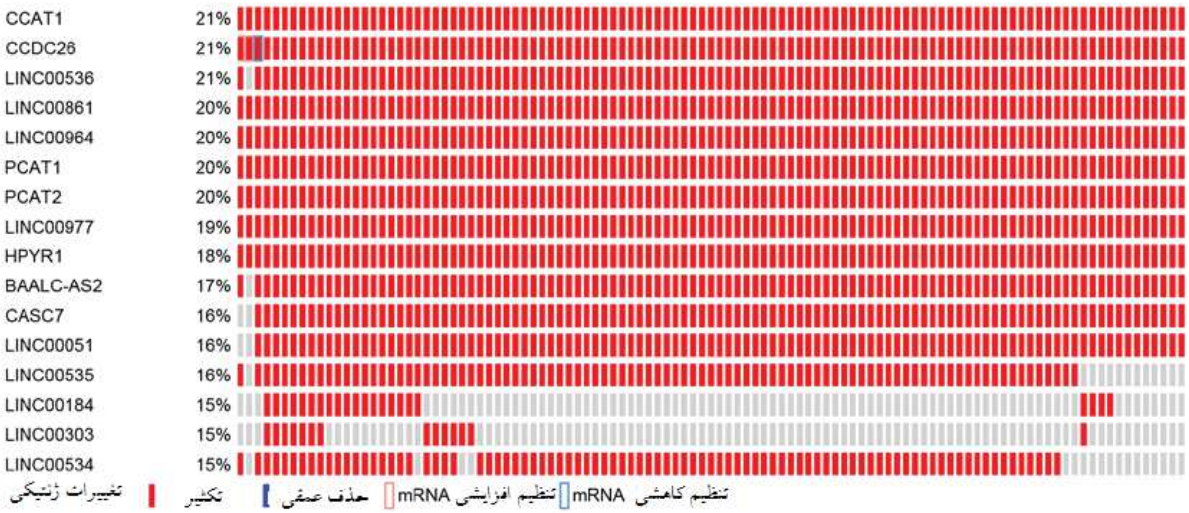
به منظور بررسی بیشتر اثرات بیولوژیکی lncRNA و miRNAs با میزان بیان متفاوت در سرطان سینه، غنی سازی GO ژن هدف با استفاده از ابزار GOrilla (cbl-gorilla.cs.technion.ac.il) انجام شد. برای هر دوره GO، لیستی که ژن های با بهترین بازدهی در بالای آن قرار می گیرند. هر نام ژن توسط نماد ژنی مشخص می شود و به دنبال آن یک توصیف کوتاه از ژن است.

نتایج

تغییرات ژنتیکی در lncRNAs و microRNAs.

در این مطالعه، از میان ۲۷۷۲ lncRNAs که مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند ، به جز ۲۲ علامت نامطلوب ژن، ۶۲۶ lncRNAs تغییراتی در ۱-۲۲٪ موارد سرطان پستان را در بر داشتند، در کل ۴۱ lncRNAs نشان دهنده تغییرات در موارد ≤ ۱۰٪ بود و ۱۵ مورد از آنها در مجموع ۳۰٪ حساب شدند. (CASC8، PVT1، CCAT1، CCDC26، LINC00536، LINC00861، LINC00964، PCAT1، PCAT2، LINC0097، HPYR1، BAALC-AS2، LINC00051، LINC00535)

۱۵ lncRNAs شناسایی شده با تغییرات در سرطان سینه قبلا بخوبی مورد مطالعه قرار گرفته اند. ژانگ و همکاران (۱۲) بیان CCAT1 را با تجزیه و تحلیل واکنش زنجیره ای پلیمراز معکوس (RT-qPCR)و نشان دادند که بیان CCNTL lncRNA در بافت سرطان پستان در مقایسه با بافت های مجاور سالم افزایش می یابد، ، و این ممکن است نشانگر زیستی جدیدی از پیش آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پستان باشد. برای miRNAs، در این مطالعه مشخص شد که اکثر آنها تغییرات در ۹۷۱ پرونده اطلاعات سرطان پستان را نشان دادند؛ به طور خاص، ۱،۱۸۹/۱،۱۷۲ miRNAs تغییرات را نشان دادند و فرکانس بین ۱ تا ۲۱ درصد بود. بیان بیش از حد miR-510 در سرطان سینه با افزایش رشد سلولی، مهاجرت و تهاجم (۱۳) نشان داده شده است. نتایج مطالعه حاضر در شکل ۱ ارائه شده است.



شکل ۱: شناسایی RNA های غیر کدشونده ازکتاب اطلس ژنوم سرطان. فراوانی جایگزینی[1]> ۱۵٪.

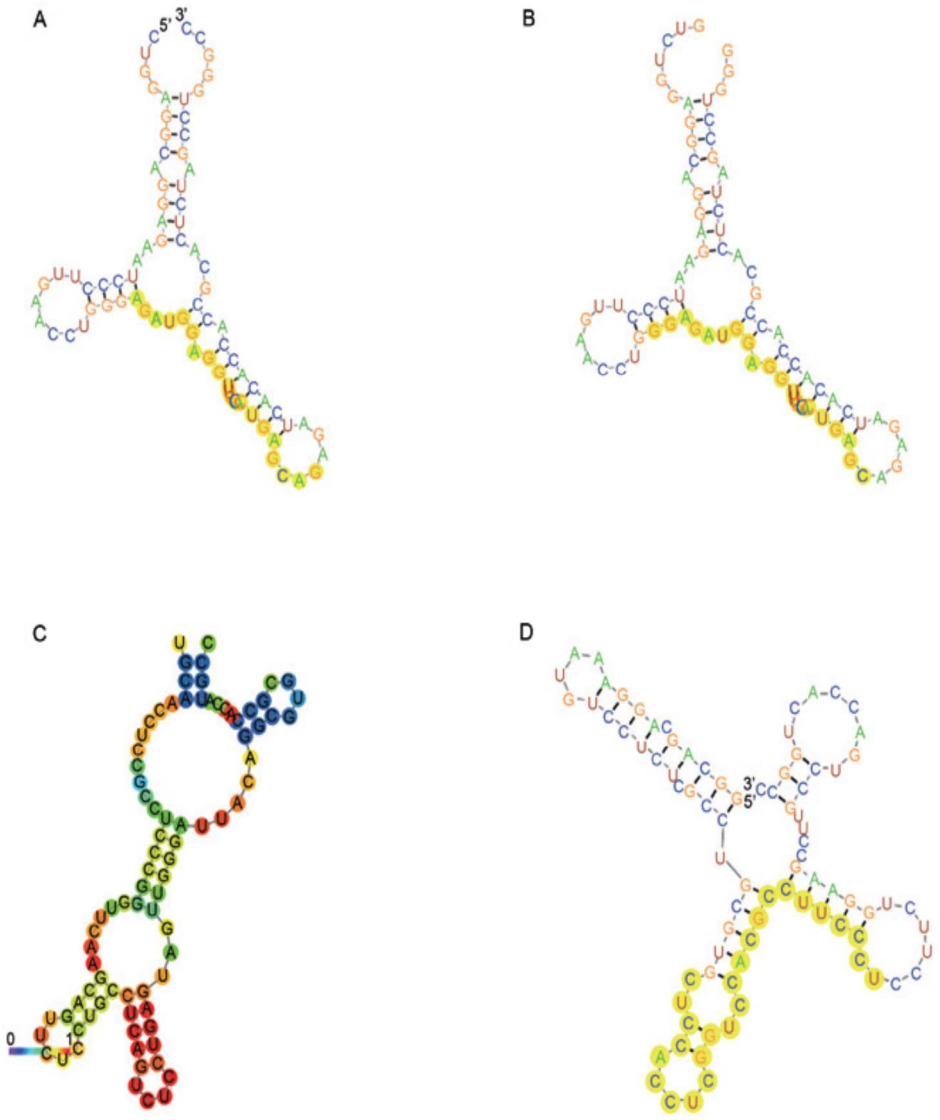
تجزیه و تحلیل شبکه lncRNA-miRNA.

اگر چه شناخته شده است که miRNAs قادر به هدف قرار دادن تعدادی از ژن های کد گذاری پروتئین هستند، در مورد اینکه آیا miRNAs قادر به هدف قرار دادن lncRNAs هستند، اطلاعات کمی وجود دارد. به منظور کشف مکانیزم دقیق نقش اساسی lncRNAs و miRNAs در کارسینوم پستان، RegRNA 2.0 برای تجزیه و تحلیل ارتباط عملکردی بین lncRNAs و miRNAs استفاده شد. RegRNA 2.0 یک وب سرور مجتمع است که برای مقایسه همولوگهای موتیف و عناصر RNA نظارتی در برابر توالی mRNA ورودی استفاده می شود. miRNA های پیش بینی شده از این نرم افزار باید با مجموعه داده های کارسینوم مهاجم پستان از TCGA متقاطع شوند. در بین LncRNA های بیان شده به طور قابل ملاحظه ای متفاوت، با استفاده از فرکانس تغییرات آستانه> ۱۰٪، ۳۹۳ miRNAs قادر به اعمال عملکرد های نظارتی در ۴۱ lncRNA هستند. lncRNAs با بیشترین فرکانس های تغییر یافته انتخاب شدند، نشان داد که ۱۳ lncRNAs، هدف قرار داده شده توسط ۱۵۸ miRNAs، با سرطان پستان مرتبط اند. به عنوان مثال، پیش بینی شده است که lncRNA CCAT1 ممکن است توسط hsa-miR-595 و hsa-miR-345-5p تنظیم شود و linc00536 ممکن است توسط hsa-miR-93-5p و hsa-miR-214-5p

[1] alternation frequency

تنظیم شود. در مقابل، hsa-miR-93-5p ممکن است توسط linc00535 و linc00964 هدف قرار گیرد. یک مطالعه قبلی نشان داد که miR-21 قادر به تنظیم بیان lncRNA است. تجزیه و تحلیل RT-qPCR ا lncRNA نشان داد که miR-21 قادر به کاهش بیان lncRNA GAS5امی باشد(14) . پیش بینی ساختار فشرده RNA، lncRNA ها و miRNA ها با استفاده از نرم افزار RegRNA2.0 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت . اطلاعات اطمینان جزئی احتمالات جفت در شکل ۲ نشان داده شده است. لوپ های Hairpin بیشترین ساختارهای ثانویه پیش بینی شده هستند، که ممکن است اتصال به lncRNAs به miRNAs را تسهیل کنند. lncRNA CCAT1 قادر به اتصال به hsa-miR-1178 و hsa-miR-1304-3p است و linc00861 قادر به هدف قرار دادن -hsa miR-510 است. علاوه بر این، مطالعات قبلی نشان داد که lncRNAs حاوی عناصر تنظیم کننده بلقوه miRNA هستند که نقش مهمی در شبکه نظارتی miRNA ایفا می کنند. Pilyugin و (15) Irminger-Fingerمشاهده کردند که LncRNA تازه کشف شده BARD1 9'L عناصر پاسخ miR-203 miRNA و miR-101 (MREs) با MRNAرا با BARD1 در مناطق ترجمه نشده همولوگ خود بطور مشترک دارند. شبکه ساخته شده در مطالعه حاضر نشان داد که پیچیدگی نامعلومی از تعاملات RNA غیر کدشونده تنظیمی و چگونگی استفاده از lncRNA ها به عنوان عوامل مهم در شبکه تنظیمی miRNA، با هدف روشن کردن نقش این تعاملات در فرآیندهای بیماری وجود دارد.

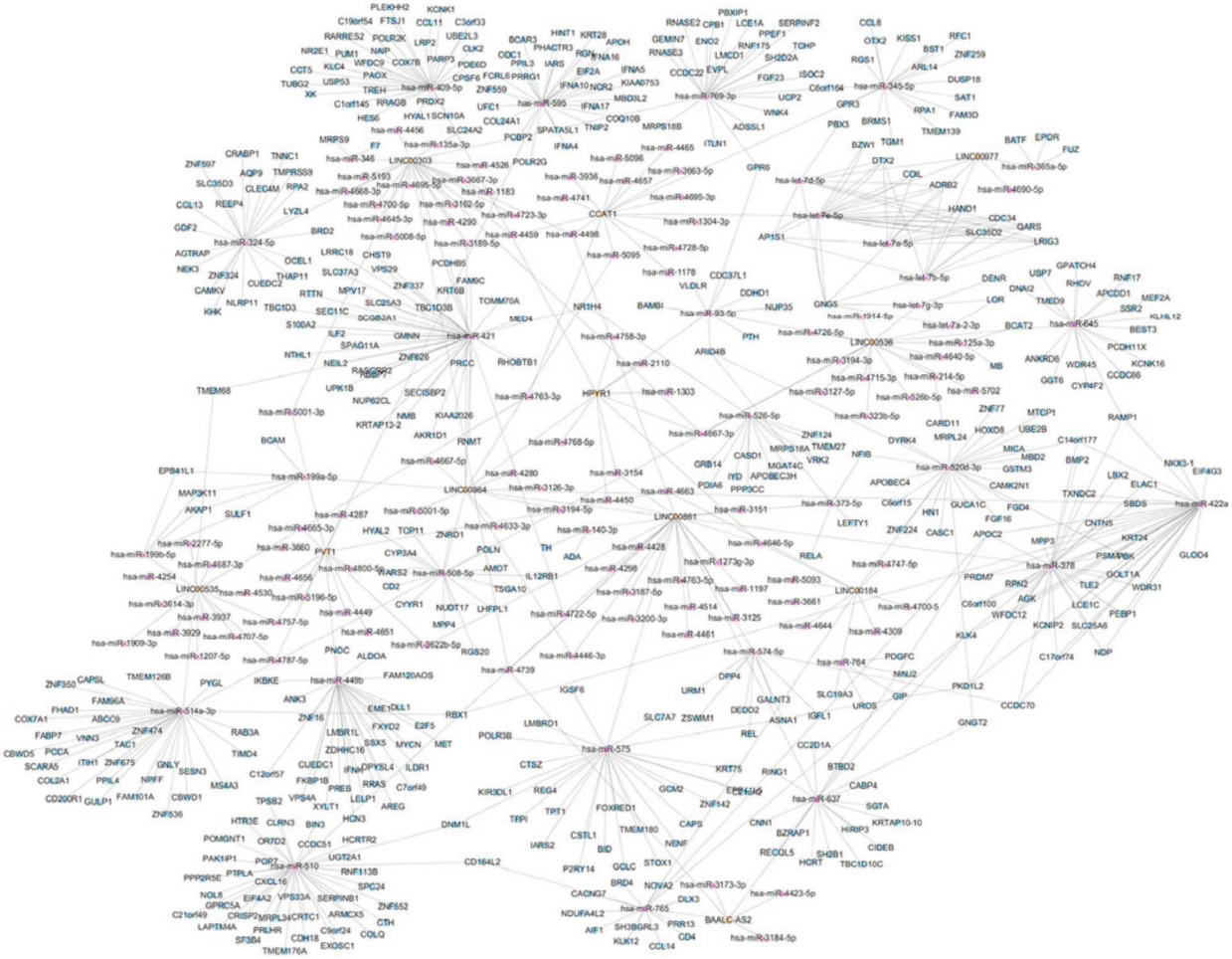
شکل ۲: داده های قابلیت اطمینان برابر RNA طولانی غیر کدشونده (A) CCAT1-hsa- RNA-microRNA PVT1-hsa-miR-5196. (C) linc00861-hsa-miR-510 (D) linc00861-hsa- (بmiR-1178. miR-140-3pروی، مداخله طولانی غیر کدشونده ؛ miR، .microRNA.



تجزیه و تحلیل هدف miRNA و شبکه نظارتی lncRNA-miRNA-mRNA

.یک مطالعه قبلی نشان داد که miRNAs نقش مهمی در تنظیم بیان ژن با تخریب mRNA های آن ژن هدف دارد. لین و همکاران (۱۶) نشان دادند که miR-33b متاستاز سرطان پستان را با هدف قرار دادن گروه تحرک بالا AT-hook 2، spalt like transcription factor 4 و twist family bHLH transcription factor 1 مهار می کند. در مطالعه حاضر، ۳۵ miRNAs به صورت متفاوت بیان شده در سرطان پستان شناسایی شدند. به منظور از بین بردن میزان مثبت کاذب پیش بینی هدف، تنها جفت miRNA-mRNA به طور همزمان ≤ ۲ به

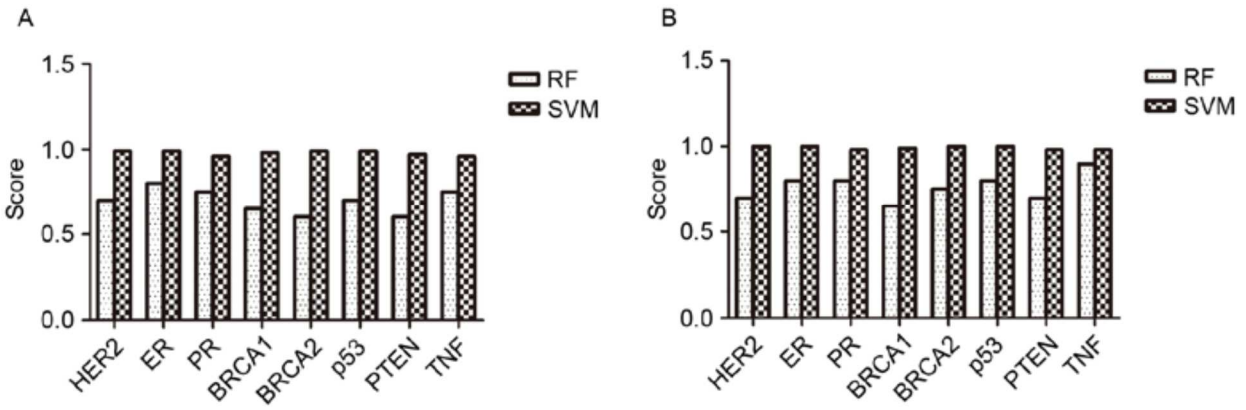
این منظور بکار گرفته شدند. در مجموع ۵۴۹ ژن به عنوان هدف miRNAs با بیان نابجا بودند. اکثریت اهداف مرتبط با سرطان شامل : چرخه تقسیم سلولی ۳۴ (CDC34) ، پروتئین میتوژن فعال کننده کیناز کیناز ۱۱ (MAP3K11)، دومین 4B تعامل غنی از AT، عضو ۱۱ خانواده فراخوانی کاسپاز، ژنهای هدف در توالی سلولی، آپوپتوز، تهاجم و متاستاز نقش دارند. ژن ها برای تجسم به Cytoscape منتقل شدند (شکل ۳).



شکل ۳ شبکه تعامل lincRNA-miRNA-mRNA در سرطان سینه. گره های الماس نشان دهنده lncRNAs هستند، گره های مثلث نشان دهنده miRNA هستند و گره های دایره ای نشان دهنده mRNA هستند. Edges نشان دهنده ارتباط احتمالی بین lncRNAs، miRNAs و mRNA است. lincRNA، مداخله طولانی RNA بدون کدگذاری؛ LncRNA، RNA بدون کدگذاری طولانی؛ miRNA، microRNA.

شبکه تنظیمی miRNA-mRNA در مطالعه حاضر ساخته شده است. همانطور که در نمودار شبکه نشان داده شده است (شکل ۳)، یک ژن ممکن است توسط miRNA های متعدد مورد هدف قرار گیرد. تعداد ژن های هدف hsa-let-7e-5p 10 (عضو پروتئین حامل ۳۵ عضو D2، CDC34، پایه لوسین زیپ و دئومین های W2، ۱، β-2 آدرنرژیک، مشتقات کریستال قلب و عصبی بیان شده ۱، glutaminyl-tRNA synthetase ، آداپتور مرتبط با کمپلکس پروتئین زیرواحد ۱ سیگما ، subunit G پروتئین γ-5، تکرار غنی از لوسین ودومین ایمونوگلوبولین لایک ۳ و کویلین). آپولیپوپروتئین C2 mRNA قادر به تنظیم شدن همزمان بوسیله hsa-miR-637، hsa-miR-422a و .hsa-miR-765 است. در مطالعه قبلی تعامل بین miR155 و پروتئین۱ هسته ای القا کننده آنکوپروتئین p53 (TP53INP1) نشان داده شد. TP53INP1 یک ژن هدف p53 که القا شده در شرایط استرس پیش آپوپتوز است.Gironella و همکاران (۱۷) با استفاده از بیوانفورماتیک و آزمایش سلولی نشان دادند که TP53INP1یک هدف از miR-155 است. در مطالعه حاضر، تنظیم miR155-TP53INP1 در سرطان پستان نشان داده شد. ژانگ و همکارانش (۱۸) نشان دادند که بیش از حد بیان miR-155 منجر به کاهش بیان TP53INP1 و اثر معکوس TP53INP1 از طریق ترویج تکثیر سلول های پستان و سرکوب آپوپتوز سلولی می شود. علاوه بر این نشان داده شده است که نوروفیبروماتوز نوع ۱ (NF1β) توسط miR-106a و miR-21 هدف قرار گرفته است و منطقه MRNA NF1β اطراف توالی هسته ناحیه شناسایی miR-21 در مهره داران تا ۵۰۰ bp حفاظت شده است (19) . در مطالعه توسط Dellago و همکاران نابودی NF1β منجر به پنهان شدن بیش از حد بیان miR-21 شد (۲۰). در مطالعه حاضر، فرض بر این بود که برخی از mRNA های هدف مشخص بطور مشترک ممکن است بین miRNA های مختلف تحت کنترل قرار گیرند. در شبکه تنظیمی miRNA-mRNA ساخته شده در مطالعه حاضر، تنظیم hsa-miR-199a-5p-MAP3K11 مشاهده شد. Byrnes و همکاران (۲۱) نشان داد miR-199a-5p به عنوان یک سرکوب کننده تومور در سرطانزا عمل می کند و کاهش آن باعث افزایش تکثیر سلولی با هدف گیری MAP3K11 می شود. جزئیات بیشتر در مورد نتایج این مطالعه در شکل ۳ آمده است. شبکه تنظیمی ساخته شده در مطالعه حاضر، ۶۰۱ گره و ۷۰۶ لبه و پیچیدگی تعاملات تنظیمی بین lncRNAs، و ژن

های هدف را نشان داد.. با این حال، نقش های عملکردی تعدادی از lncRNAs و miRNAs در شبکه تنظیمی به ندرت در سرطان پستان گزارش شده است. Cesana و همکاران (۲۲) نشان دادند که lncRNA اختصاصی عضلانی، linc-MD1، 'sponges' miR-133 و miR-135 تنظیم می کنند مستر مایند ترنسکریپشنال لایک coactivator ۱ و فاکتور C۲ افزایش دهنده myocyte، عوامل رونویسی که بیان ژن های اختصاصی عضله را فعال می کنند . نتایج این مطالعه نشان داد که ممکن است رقابت مستقیم بین lncRNAs و mRNAs برای اتصال به miRNA وجود داشته باشد و این در سطح پس از رونویسی نقش مهمی دارد.



شکل ۴. score پیش بینی شده تعامل بین RNA های غیر کدشونده طولانی و پروتئین های مرتبط با سرطان پستان، تولید شده با استفاده از .RPISeq . A)امکانات تعامل برای (B) .CCAT1 امکانات تعامل برای .HER2 linc00861، پروتئین گیرنده تیروزیین kinase erbB2؛ ER، گیرنده استروژن؛PR ، گیرنده پروژسترون؛ BRCA1، پروتئین حساسیت نوع ۱ سرطان پستان؛ BRCA2، پروتئین حساس به سرطان سینه نوع ۲؛ p53، آنتی ژن تومور سلولیp53 ؛ PTEN، ۴،۵-تری فسفات ۳-فسفاتاز و دو پروتئین فسفاتاز PTEN؛ TNF، عامل نکروز تومور؛ روی، مداخله طولانی غیر کدشونده.

تجزیه و تحلیل ویژگی های پاتولوژیک بالینی و .lncRNA

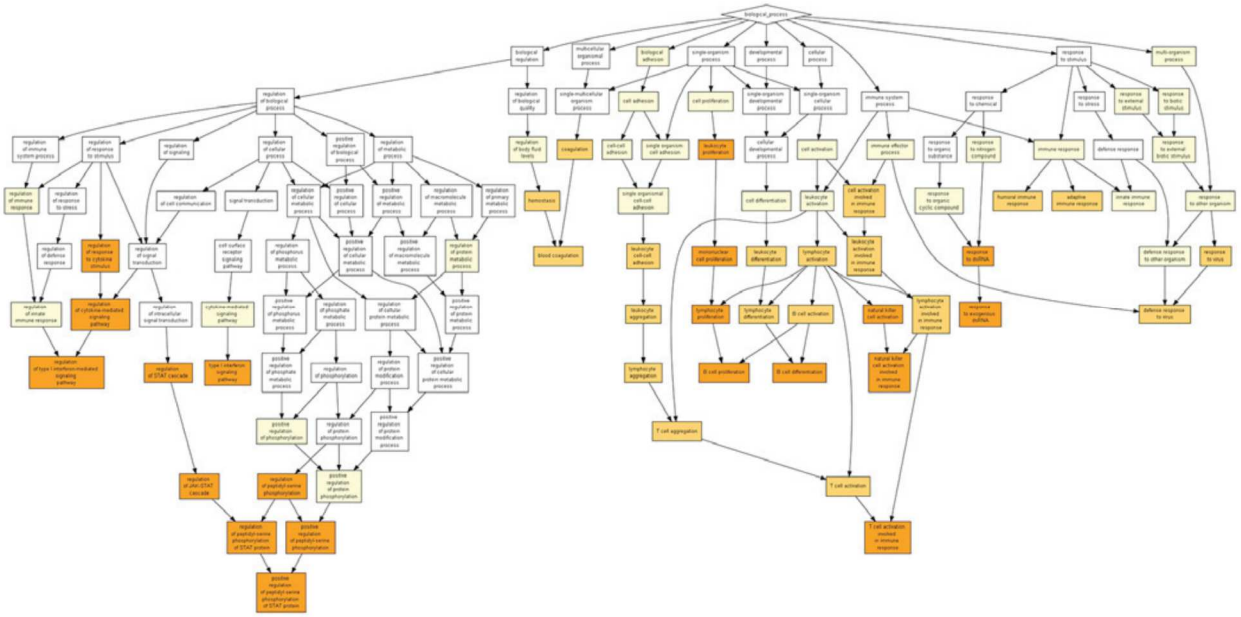
به منظور بررسی بیشتر شبکه اطلاعات تنظیمی مرتبط با ویژگی های بالینی پاتولوژیک سرطان پستان، نرم افزار RPISeq برای پیش بینی پروتئین های بالقوه هدف از lncRNA ها مورد استفاده قرار گرفت. احتمالات تعاملی

ایجاد شده توسط حاصل از RPISeq در محدوده بین ۰ و ۱ است. در آزمایشات ارزیابی عملکرد، پیش بینی ها با احتمالات> ۰,۵ به عنوان مثبت در نظر گرفته می شوند، که نشان می دهد که RNA و پروتئین متناظر با آن در تعامل هستند. score پیش بینی شده احتمال تعامل بین lncRNA ها و ویژگی های بالینی پاتولوژیک در شکل ۴ ارائه شده است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تعدادی از lncRNAs، از جمله PVT1، CCAT1 و linc00861، امکان تعامل با پروتئین کیناز گیرنده تریروزین ERBB2 (HER2)، گیرنده استروژن (ER) ، گیرنده پروژسترون (PR) ، پروتئین حساسیت نوع ۱ سرطان پستان، پروتئین حساسیت نوع ۲ سرطان پستان، آنتی ژن تومور p53، فسفاتاز و هومولوگ تسینین و عامل نکروز تومور، با score از RF> 0.6 و SVM> 0.9. را دارد. فرض بر این بود که lncRNAs PVT1، CCAT1 و linc00861 ممکن است فرآیندهای بیولوژیکی پایه را کنترل کنند و ممکن است به عنوان بیومارکرهای بالینی برای تشخیص استفاده شوند. Merry و همکاران (۲۳) گزارش دادند که تقویت HER2 بر بیان lincRNAs، با استفاده از توالی RNA در سرطان سینه انسان تاثیر می گذارد. نتایج این مطالعه ممکن است پایه ای برای آزمایشات آینده باشد. و منجر به افزایش درک ارتباط بین بیومارکرهای مبتنی بر RNA و ویژگی های بالینی پاتولوژیک می شود.

تجزیه و تحلیل GO .

برای بررسی نقش lncRNAs و miRNAs در سرطان سینه، برای بررسی عملکرد اهداف پیش بینی شده از یک روش سیستم بیولوژی استفاده شد. ژن ها (۵۴۸) با استفاده از نماد ژنی از ۵۴۹ اصطلاح ژنی وارد شده اند. تجزیه و تحلیل GO برای بررسی نقش lncRNAs و miRNAs در سرطان سینه، برای بررسی توابع پیش بینی شده از یک روش بیولوژی سیستم استفاده شد. ژن ها (۵۴۸) با استفاده از نماد ژنی از ۵۴۹ اصطلاح ژنی وارد شده اند. در کل ۴۴۲ از این ژن هاGO با مرتبط بودند. نتایج فرایندهای بیولوژیکی غنی شده و تجزیه و تحلیل توابع مولکولی که توسط ابزار GOrilla تولید شده است، در شکل ۵ ارائه شده است. GOrilla یک برنامه کاربردی برای شناسایی و تجسم ترتیب غنی شده GO در فهرست های رده بندی ژن ها است (۲۴). هر ژن متمایز هدف ممکن است یک P-value مختص به خود داشته باشد. اگر این مقدار <۵٪ باشد، آن را یک ژن غنی سازی نشان می دهد. ژن غنی

سازی ممکن است در چند فرآیندهای بیولوژیکی نقش داشته باشد. از جمله نوع اینترفرون نوع ۱ که در مسیر سیگنالینگ، فعال سازی سلول های کشنده طبیعی در پاسخ ایمنی، پاسخ به RNA دو رشته ای و تکثیر سلول Bنقش دارد. مهمترین عملکرد بیولوژیک تنظیم مسیر سیگنالینگ نوع IFN۱ بود. براون و همکاران (۲۵) نشان داد که IFN نوع I، از جمله IFNα، تکثیر ویروس نقص ایمنی را با افزایش بیان ژن های مهم مهار می کند. رتبه بندی غنی سازی GO و مسیرهای سیگنالینگ نشان داد که سیتوکین ها ممکن است غنی ترین ژن ها باشند. مطالعه هشت ژن سیتوکین انجام شده توسط کیم و همکاران (۲۶) نشان داد که ۷۴ (۲۴٪) بیماران با استفاده از هشت ژن سیتوکین به عنوان افسردگی شایع در نظر گرفته شدند و۱۹ نفر (۸٪) و ۲۵ نفر (۱۰٪) به ترتیب با افسردگی مداوم و افسردگی ناشی از تصادف طبقه بندی شدند. این نتایج قبلی، نقش سیتوکین ها در علت افسردگی مرتبط با سرطان سینه را تأیید کرد.



شکل ۵: دسته بندی های زیستی ژن های هدف .microRNAنمایش گرافیکی غنی سازی هسته شناسی ژن ژن هدف. این نمودار با توجه به میزان غنی سازی، رنگی است؛ یک رنگ نارنجی عمیق تر نشان دهنده میزان بیشتر غنی سازی است.

تجزیه و تحلیل عملکردی انجام شده در مطالعه حاضر با استفاده از مطالعات قبلی و با استفاده از انواع رویکردهای بیوانفورماتیک، که lncRNAs و miRNAs اثرات تنظیمی را بر فعال شدن سرطان پستان، با تاثیر بر توابع مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ اثبات کرد.

بحث

مطالعه حاضر با استفاده از تحلیل سلسله مراتبی از اثرات RNA های غیر کدبندی برای تهیه چارچوبی برای توضیح مکانیزم تنظیم توسط شبکه lRNA-miRNA-mRNA در سرطان پستان انجام شد. روش های تجزیه و تحلیل جامع برای بررسی ژن های با بیان نابجا ، miRNAs مورد استفاده قرار گرفت و lncRNAs در فرآیندهای پاتولوژیک و یا بیماری ها. غربالگری عملکرد بالا از تعامل بین lncRNAs، miRNAs و ژن هدف در سرطان سینه به ندرت انجام شده است. در مطالعه حاضر داده های بیان برای شناسایی lncRNAs های غیر طبیعی بیان شده و miRNAs استفاده شد و یک شبکه تنظیمی lncRNA-miRNA-mRNA در سرطان پستان ساخته شد.

LncRNA های با بیان متفاوت و miRNA های متفاوتی همراه با سرطان پستان از پایگاه داده TCGA به منظور شناسایی ژن هایی که احتمالا با سرطان زایی ارتباط دارند، به دست آمد. در ادامه مطالعات تجربی آینده، عملکرد RNA های غیر کدشونده در سرطان سینه به طور کامل روشن می شود. در ابتدا LncRNAs به عنوان «نویز رونویسی» مطرح شد و ژنوم تاریک نامیده می شد؛ با این حال، LncRNA ها در حال حاضر فرض شده اند که نقش مهمی را در عملکرد سالم سلولی و تومور زایی از طریق مکانیسم های مختلف ایفا می کنند (۲۷). miRNAs به عنوان نشانگرهای بالقوه برای تشخیص سرطان و پیش آگهی نشان داده شده است. تکثیر PVT1، به عنوان مثال، به پاتوفیزیولوژی سرطان پستان کمک می کند. بیان پویا miR-21 ممکن است نقش های مختلف بیولوژیک در تومورزایی داشته باشد. Si و همکاران (۲۸) مشاهده کردند که miR-21 ممکن است به عنوان یک آن آنکوژن عمل کند و تومورهای ژنی را از طریق تنظیم ژنها، از جمله تنظیم کننده آپوپتوز Bcl-2، مدولاسیون کند.

تعاملات بین lncRNAs و miRNAs با استفاده از نرم افزار RegRNA پیش بینی شده است. با توجه به نتایج سه الگوریتم مختلف، ۵۴۹ ژن توسط miRNAs مورد هدف قرار گرفتند. miR-510 عنصر اصلی در شبکه ساخته

شده در مطالعه حاضر، زیرا مجموعه ای از ژن هدف توسط miR-510 کنترل و تنظیم شد. به منظور بررسی بیشتر اثرات بیولوژیکی lncRNA با بیان متفاوت و miRNAs در سرطان پستان، ابزار GOrilla برای تحلیل GO و مسیر اهداف مورد استفاده قرار گرفت.نتایج پیش بینی شده نشان می دهد که این ژن هدف ممکن است در تعدادی از فرآیندهای بیولوژیکی، از جمله سلول B در پاسخ ایمنی دخیل باشد.

یک شبکه ساخته شد، نشان دهنده ارتباط بین lncRNAs، miRNAs و mRNAs در وقوع و یا توسعه سرطان پستان است. از نتایج این مطالعه، ارتباط بین RNA های غیر کدشونده و mRNA ها، نشان داد که RNA های غیر کد شونده احتمالا تأثیر تنظیمی بر روی mRNA ها و بالعکس دارند. تحقیقات کاربردی بیشتری برای بهبود درمان بالینی سرطان پستان ضروری است.

ویژگی های پاتولوژیک سرطان پستان، فرض شده است که ممکن است lncRNA ها با ویژگی های بالینی پاتولوژیک همراه باشد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تعدادی از lncRNA ، از جمله PVT1، CCAT1 و linc00861، امکان تعامل با بیومارکرهای بالینی شامل HER2، ER و PR را با استفاده از نرم افزار RPISeq نشان دادند. مطالعات قبلی نشان داده است که تعدادی از miRNAs با بیومارکرهای بالینی همراه هستند. ممکن است که lncRNAs و miRNAs ممکن است HER2، ER و PR را در سرطان سینه بطور همزمان تنظیم کنند. با این حال، نقش های عملکردی اکثر lncRNAs در پاتولوژی سرطان هنوز مبهم است، اگر چه نمونه های خاصی از جمله HOTAIR و H19 مورد مطالعه قرار گرفته اند. لیو و همکاران (۲۹) نشان دادند که HOTAIR هدف miR-331-3P بوده و ممکن است به عنوان یک ceRNA عمل کند، تبدیل شدن به یک سوراخ برای miR-331-3p، و در نتیجه تعدیل فعال سازی HER2 و یک سطح اضافی پس از ترجمه را تحمیل کند. LncRNAs و miRNAs نشان داده شده است که در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک مختلف در بیماری انسان دخالت دارند. با این حال، پویایی و عملکرد مربوطه هنوز مبهم است. در حال حاضر، در مورد ارتباط بین lncRNAs و miRNAs، دو نظریه مطرح شده است. مطالعات قبلی نشان داد که برخی از lncRNA ها، که ممکن است به عنوان انگل اندوژن miRNAخدمت کنند، خود را از اتصال خود به .mRNA بر اساس فرضیهceRNA جلوگیری می کنند. سلمنا و همکاران (۳۰) فرضیه cRNA را

بیان کردند و پیشنهاد کردند که mRNAs، pseudogenes و lncRNAs ممکن است از طریق MRE های مشترک برای اتصال به miRNAs رقابت کنند، و به این ترتیب بصورت ceRNAs عمل می کنند. مطالعات بیشتر شواهدی را برای این فرضیه ارائه داد. Johnsson و همکاران (۳۱) مشاهده کردند که lncRNA PTENP1 انگل miRNA شده ، رونویسی PTEN و پایداری mRNA را تنظیم می کند. یک مطالعه قبلی نشان داد که lncRNAs به عنوان پیش سازهای miRNAs خدمت می کنند. miRNAs از طریق lncRNA توسط پردازش پیوسته توسط آنزیم RNase III Drosha و Dicer (32)قابل پردازش بودند. Cai و Cullen (33)نشان دادند که lncRNA H19 می تواند پیش ساز اولیه miR-675 باشد. بنابراین، RNA های غیر کدشونده به طور مستقل تنظیم کننده ی سرطان زایی در سرطان سینه نیستند. lncRNAs، miRNAs و mRNAs یک شبکه متقابل برای تنظیم همزمان بیان ژن ایجاد می کنند. نتایج این مطالعه نشان داد که lncRNAs و miRNAs که احتمالا در شبکه های تنظیمی lncRNA-miRNA-mRNA در سرطان سینه دخالت داشتند. این مطالعه بینش جدیدی را درباره مکانیزم مولکولی سرطان پستان ارائه کرد. با این حال، مطالعه حاضر تعدادی محدودیت را نشان داد. برخی از miRNA ها نمی توانند به طور همزمان در الگوریتم های نرم افزاری پیش بینی شده، که ممکن است بر انتخاب miRNAs تأثیر داشته باشند. به عنوان مثال، تعدادی از miRNAs نمی توانند از PicTar یا Microcosm Targets انتخاب شوند. فراوانی ژن های متفاوت بیان شده به این معنی است که پیش بینی های موجود در این مطالعه ممکن است بیشتر مورد اصلاح قرار گیرد. علاوه بر این، مکانیزم تنظیم کننده lncRNA-miRNA-mRNA در مطالعه حاضر با استفاده از رویکرد بیوانفورماتیک پیش بینی شده بود؛ بنابراین، آزمایشات درون in vivo و in vitro ضروری است.

تقدیر و تشکر

این مطالعه توسط بنیاد علوم طبیعی استان ژجیانگ (اعطای شماره LY15C050002، LY13H160029 و LQ17H160013)و پروژه های عمده علوم و فناوری پروژه های توسعه کلیدی استان ژجیانگ (grant no 2014C03004)پشتیبانی شد.

References

1. Siegel RL, Miller KD and Jemal A: Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 65: 5-29, 2015.
2. Desmedt C, Haibe-Kains B, Wirapati P, Buyse M, Larsimont D, Bontempi G, Delorenzi M, Piccart M and Sotiriou C: Biological processes associated with breast cancer clinical outcome depend on the molecular subtypes. Clin Cancer Res 14: 5158-5165, 2008.
3. Calin GA and Croce CM: MicroRNA signatures in human cancers. Nat Rev Cancer 6: 857-866, 2006.
4. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, Magri E, Pedriali M, Fabbri M, Campiglio M, *et al*: MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. Cancer Res 65: 7065-7070, 2005.
5. Farazi TA, Horlings HM, Ten Hoeve JJ, Mihailovic A, Halfwerk H, Morozov P, Brown M, Hafner M, Reyal F, van Kouwenhove M, *et al*: MicroRNA sequence and expression analysis in breast tumors by deep sequencing. Cancer Res 71: 4443-4453, 2011.
6. Wapinski O and Chang HY: Long noncoding RNAs and human disease. Trends Cell Biol 21: 354-361, 2011.
7. Khalil AM, Guttman M, Huarte M, Garber M, Raj A, Rivea Morales D, Thomas K, Presser A, Bernstein BE, van Oudenaarden A, *et al*: Many human large intergenic noncoding RNAs associate with chromatin-modifying complexes and affect gene expression. Proc Natl Acad Sci USA 106: 11667-11672, 2009.
8. Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, *et al*: Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. Nature 464: 1071-1076, 2010.
9. Ebert MS, Neilson JR and Sharp PA: MicroRNA sponges: Competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells. Nat Methods 4: 721-726, 2007.
10. Fang L, Du WW, Yang X, Chen K, Ghanekar A, Levy G, Yang W, Yee AJ, Lu WY, Xuan JW, *et al*: Versican 3'-untranslated region (3'-UTR) functions as a ceRNA in inducing the development of hepatocellular carcinoma by regulating miRNA activity. FASEB J 27: 907-919, 2013.
11. Wang J, Liu X, Wu H, Ni P, Gu Z, Qiao Y, Chen N, Sun F and Fan Q: CREB up-regulates long non-coding RNA, HULC expression through interaction with microRNA-372 in liver cancer. Nucleic Acids Res 38: 5366-5383, 2010.
12. Zhang XF, Liu T, Li Y and Li S: Overexpression of long non-coding RNA CCAT1 is a novel biomarker of poor prognosis in patients with breast cancer. Int J Clin Exp Pathol 8: 9440-9445, 2015.
13. Guo QJ, Mills JN, Bandurraga SG, Nogueira LM, Mason NJ, Camp ER, Larue AC, Turner DP and Findlay VJ: MicroRNA-510 promotes cell and tumor growth by targeting peroxiredoxin1 in breast cancer. Breast Cancer Res 15: R70, 2013.
14. Zhang Z, Zhu Z, Watabe K, Zhang X, Bai C, Xu M, Wu F and Mo YY: Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-21. Cell Death Differ 20: 1558-1568, 2013.
15. Pilyugin M and Irminger-Finger I: Long non-coding RNA and microRNAs might act in regulating the expression of BARD1 mRNAs. Int J Biochem Cell Biol 54: 356-367, 2014.
16. Lin Y, Liu AY, Fan C, Zheng H, Li Y, Zhang C, Wu S, Yu D, Huang Z, Liu F, *et al*: MicroRNA-33b inhibits breast cancer metastasis by targeting HMGA2, SALL4 and Twist1. Sci Rep 5: 9995, 2015.
17. Gironella M, Seux M, Xie MJ, Cano C, Tomasini R, Gommeaux J, Garcia S, Nowak J, Yeung ML, Jeang KT, *et al*: Tumor protein 53-induced nuclear protein 1 expression is repressed by miR-155, and its restoration inhibits pancreatic tumor development. Proc Natl Acad Sci USA 104: 16170-16175, 2007.
18. Zhang CM, Zhao J and Deng HY: miR-155 promotes proliferation of human breast cancer MCF-7 cells through targeting tumor protein 53-induced nuclear protein 1. J Biomed Sci 20: 79, 2013.
19. Fujita S, Ito T, Mizutani T, Minoguchi S, Yamamichi N, Sakurai K and Iba H: miR-21 Gene expression triggered by AP-1 is sustained through a double-negative feedback mechanism. J Mol Biol 378: 492-504, 2008.
20. Dellago H, Preschitz-Kammerhofer B, Terlecki-Zaniewicz L, Schreiner C, Fortschegger K, Chang MW, Hackl M, Monteforte R, Kühnel H, Schosserer M, *et al*: High levels of oncomiR-21 contribute to the senescence-induced growth arrest in normal human cells and its knock-down increases the replicative lifespan. Aging Cell 12: 446-458, 2013.
21. Byrnes KA, Phatak P, Mansour D, Xiao L, Zou T, Rao JN, Turner DJ, Wang JY and Donahue JM: Overexpression of miR-199a-5p decreases esophageal cancer cell proliferation through repression of mitogen-activated protein kinase kinase kinase-11 (MAP3K11). Oncotarget 7: 8756-8770, 2016.
22. Cesana M, Cacchiarelli D, Legnini I, Santini T, Sthandier O, Chinappi M, Tramontano A and Bozzoni I: A long noncoding RNA controls muscle differentiation by functioning as a competing endogenous RNA. Cell 147: 358-369, 2011.
23. Merry CR, McMahon S, Thompson CL, Miskimen KL, Harris LN and Khalil AM: Integrative transcriptome-wide analyses reveal critical HER2-regulated mRNAs and lincRNAs in HER2$^+$ breast cancer. Breast Cancer Res Treat 150: 321-334, 2015.
24. Eden E, Navon R, Steinfeld I, Lipson D and Yakhini Z: GOrilla: A tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. BMC Bioinformatics 10: 48, 2009.
25. Browne EP, Letham B and Rudin C: A computational model of inhibition of HIV-1 by interferon-alpha. PLoS One 11: e0152316, 2016.
26. Kim JM, Stewart R, Kim SY, Kang HJ, Jang JE, Kim SW, Shin IS, Park MH, Yoon JH, Park SW, *et al*: A one year longitudinal study of cytokine genes and depression in breast cancer. J Affect Disord 148: 57-65, 2013.
27. Zhang Z, Weaver DL, Olsen D, deKay J, Peng Z, Ashikaga T and Evans MF: Long non-coding RNA chromogenic in situ hybridisation signal pattern correlation with breast tumour pathology. J Clin Pathol 69: 76-81, 2016.
28. Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F and Mo YY: miR-21-mediated tumor growth. Oncogene 26: 2799-2803, 2007.
29. Liu XH, Sun M, Nie FQ, Ge YB, Zhang EB, Yin DD, Kong R, Xia R, Lu KH, Li JH, *et al*: Lnc RNA HOTAIR functions as a competing endogenous RNA to regulate HER2 expression by sponging miR-331-3p in gastric cancer. Mol Cancer 13: 92, 2014.
30. Salmena L, Poliseno L, Tay Y, Kats L and Pandolfi PP: A ceRNA hypothesis: The rosetta stone of a hidden RNA language? Cell 146: 353-358, 2011.
31. Johnsson P, Ackley A, Vidarsdottir L, Lui WO, Corcoran M, Grandér D and Morris KV: A pseudogene long-noncoding-RNA network regulates PTEN transcription and translation in human cells. Nat Struct Mol Biol 20: 440-446, 2013.
32. Han J, Lee Y, Yeom KH, Kim YK, Jin H and Kim VN: The Drosha-DGCR8 complex in primary microRNA processing. Genes Dev 18: 3016-3027, 2004.
33. Cai X and Cullen BR: The imprinted H19 noncoding RNA is a primary microRNA precursor. RNA 13: 313-316, 2007.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی