خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۴ شماره ۱ بهار ۹۶ (۷۶-۶۵)

مقاله مروری

احتمال نقش تنظیمی miR-146a بر ژن‌های دخیل در مسیرهای داخل سلولی سرطان معده القا شده توسط هلیکوباکتر پیلوری بر اساس یافته‌های بیوانفورماتیکی

بهاره آدمی[۱]، کامران قائدی[۲]، اردشیر طالبی[۳]

چکیده

سابقه و هدف

سرطان معده چهارمین سرطان شایع دنیا و دومین عامل مرگ و میر محسوب می‌شود. عوامل محیطی و هم چنین عوامل ژنتیکی، نقش به سزایی در ابتلا و پیشرفت این بیماری ایفا می‌کنند. مهم‌ترین این عوامل هلیکوباکتر پیلوری است که در اکثر بافت‌های سرطانی قابل‌رؤیت است. با ورود میکرو RNA ها به حوزه یافته‌های ژنتیکی، این مولکول‌های قدرتمند جایگاه خود را در حوزه ژنتیک بیماری‌ها باز کردند. miRNAها، مولکول‌های کوچک غیرکدکننده‌ای هستند که در پروسه‌های متعدد سلولی از قبیل تمایز و مرگ سلولی شرکت دارند. در این مطالعه، با استفاده از پایگاه داده‌های بیوانفورماتیک ژن‌های دخیل در مسیرهای سیگنالینگ سلولی مؤثر در فرآیند سرطانی شدن سلول‌ها و ارتباط آن با miR-146a بررسی‌شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تئوریکال بیوانفورماتیکی بوده و به صورت نظری با مراجعه به پایگاه داده Target Scan ، miRTar Base و miR Walk ۲/۰ انجام پذیرفت. پس از به دست آوردن پروتئین‌هایی که تحت تأثیر miR-146a قرار می‌گیرند، بررسی نهایی در پایگاه David به‌منظور دست‌یابی به مسیرهای سیگنالینگ انجام گرفت که به‌تفصیل به شرح آن پرداخته می‌شود.

یافته‌ها

بر اساس نتایج به دست آمده، miR-146a احتمالاً می‌تواند با تأثیر بر پروتئین‌هایی از قبیل P53 ، BCL2 ، اعضای خانواده RAS و پروتئین‌های دخیل در مسیر JAK-STAT ، miRNA کلیدی در جلوگیری از پیشرفت بیماری باشد.

نتیجه گیری

با توجه به این نتایج می‌توان گفت miR-146a احتمالاً می‌تواند از طریق افزایش متاستاز و حمله بافتی و هم چنین کاهش چسبندگی بین سلولی و مهار مرگ سلولی، به عنوان مارکر تاییدی تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده پیشرفت سرطان مورد استفاده قرار گیرد.

کلمات کلیدی: سرطان‌های معده، میکروRNAها، هلیکوباکتر

تاریخ دریافت: ۹۵/ ۷/۲۶
تاریخ پذیرش: ۹۵/۱۰/۱۲

۱- کارشناس ارشد میکروبیولوژی ـ دانشکده علوم دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان ـ اصفهان ـ ایران
۲- مؤلف مسؤول: PhD بیولوژی مولکولی ـ دانشیار دانشکده علوم دانشگاه اصفهان ـ خیابان هزار جریب ـ اصفهان ـ ایران و گروه زیست فناوری سلولی ـ مرکز تحقیقات علوم سلولی ـ پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی ـ پژوهشگاه رویان ـ اصفهان ـ ایران ـ کدپستی: ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱
۳- متخصص آسیب‌شناسی ـ استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ـ اصفهان ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

مقدمه

سرطان معده(Gastric cancer)، به سرطانی گفته می‌شود که منشا شروع آن از معده است(۱). شایع‌ترین فرم آن آدنوکارسینوما نام دارد که منشا آن سلول‌های درونی‌ترین لایه دیواره معده یا لایه موکوزی است(۲). این سرطان به دلیل شیوع و مرگ و میر بالای آن و نیز به دلیل پیشرفت سریع و تشخیص دیر هنگام برای درمان، جزو سرطان‌های مهم که ارتباط مستقیم با مرگ بیمار دارد دسته‌بندی می‌شود(۴، ۳). سرطان معده به عنوان چهارمین سرطان شایع جهان و دومین بدخیمی کشنده معرفی شده است (۶، ۵). از دیدگاه اپیدمیولوژی، تشخیص و درمان آن در مناطق مختلف جغرافیایی ایران تفاوت چشم‌گیری دارد، شمال و شمال غرب کشور جزو مناطق پرخطر و جنوب و جنوب شرق کشور جزو مناطق کم‌خطر محسوب می‌شوند. در این میان، پرخطرترین و کم‌خطرترین استان‌ها به ترتیب اردبیل و خوزستان گزارش شده‌اند(۷). سرطان معده یک بیماری چند عاملی ناشی از عوامل محیطی و وراثتی است که تمامی این عوامل سبب بروز و پیشرفت سرطان می‌شوند(۸). از جمله این عوامل می‌توان به ویژگی‌های ژنتیکی میزبان، عوامل عفونی(عفونت با هلیکوباکتر پیلوری) و عادات غذایی مانند مصرف الکل و سیگار اشاره نمود(۱۱-۹).

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی(WHO = World Health Organization)، هلیکوباکتر پیلوری به عنوان کارسینوژن تیپ ۱ دسته‌بندی می‌شود(۱۲). این باکتری اسپیرال گرم منفی با قطر حدود ۰/۵ میکرومتر و با دارا بودن تنوع بالایی از فاکتورهای بیماری‌زا مانند cagA ، vacA و جزیره پاتوژنیسیته(cagPAI) که باعث ایجاد الگوهای مختلف ایمنی در بدن فرد می‌شود، خطر ابتلا به سرطان معده در فرد آلوده به این باکتری را افزایش می‌دهد(۱۶-۱۳). در پی عفونت فرد با هلیکوباکتر پیلوری، شاهد تغییر پروفایل بیانی RNA های کوچکی به نام میکروRNA هستیم که تأثیر به سزایی بر پروتئین‌های هدف خود دارند و مسیر سلولی را از روند طبیعی خود خارج می‌کنند(۱۷).

میکروRNA ها گروه جدیدی از RNAهای غیر کدکننده و تک‌رشته‌ای به طول تقریباً ۲۰ الی ۲۵ نوکلئوتید هستند که در گیاهان و جانوران یافت شده و نقش محوری در تنظیم فرآیندهای سلولی مانند رشد، تمایز و مرگ سلولی دارند. هم چنین می‌توان شاهد نقش آن‌ها به عنوان آنکوژن و آنکومیر بود(۱۹، ۱۸). این مولکول‌های زیستی در تحقیقات بسیاری به عنوان مارکرهای زیستی معرفی شده‌اند و نقش آن‌ها در تشخیص زود هنگام سرطان‌های مختلف و هم چنین درمان سرطان‌ها تائید شده است (۲۱، ۲۰). تاکنون بالغ بر ۹۰۰ میکروRNA در پستانداران شناسایی‌شده که نقش خود را در تنظیم و کنترل بیان ژن‌ها در سطح پس از رونویسی، اعمال می‌کنند. به طوری که با تخریب و یا مهار ترجمه mRNA ، از بیان پروتئین‌ها جلوگیری به عمل می‌آورند(۲۲). میکروRNAها نخستین بار در سال ۱۹۹۳ توسط ویکتور آمبروس و همکاران طی مطالعه ژن *lin-4* در طی تکوین کرم C. elegans شناسایی شدند. ۱٪ ژنوم انسان کدکننده میکروRNA است و ۳۰-۱۰ درصد ژن‌ها نیز کدکننده پروتئین‌های هدف این میکروRNAها می‌باشند(۲۳). ژن اکثر میکروRNAهای شناخته شده به صورت واحدهای مستقل رونویسی در ژنوم قرارگرفته‌اند (۲۴). بیوژنز میکروRNA در هسته آغاز و در سیتوپلاسم پایان می‌پذیرد. این پردازش شامل مراحل رونویسی، پردازش در هسته، خروج از هسته، پردازش در سیتوپلاسم و نهایتاً همراه شدن میکروRNA بالغ با کمپلکس RISC است که بسته به میزان پایداری ترمودینامیکی انتهای '5 یکی از دو رشته آن به عنوان رشته راهنما در کمپلکس RISC باقی‌مانده و رشته دیگر تجزیه می‌شود(۲۶، ۲۵). بررسی‌های متعدد به نقش بارز میکروRNA ها در تعداد زیادی از بیماری‌های انسانی از جمله عقب‌افتادگی‌های ذهنی، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های قلبی، بیماری‌های عصبی از جمله اماس و انواع سرطان‌ها اشاره دارد(۲۹-۲۷).

has-miR-146a توسط ژن *MIR146a* کد می‌شود و اولین بار به عنوان یک تنظیم کننده سیستم ایمنی بدن کشف شد که پاسخ پستانداران به عفونت‌های میکروبی را تحت تأثیر قرار می‌داد(۳۰).

miR-146a در سرطان‌های زیادی ازجمله سرطان سینه،

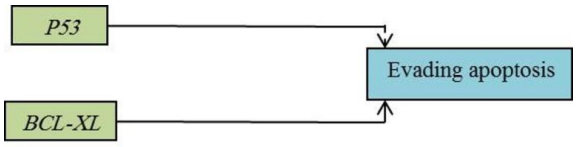
[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

تخمدان، رحم، کلون، ریه، کبد، مغز، پروستات، پانکراس، تیروئید و مری دیده می‌شود(۳۲، ۳۱). این miRNA در مراحل اولیه سرطان معده قابل شناسایی است. miR-146a دارای ژن‌های هدف زیادی است که از جمله آن‌ها می‌توان به ژن‌های STAT3 ، Rho ، Ras ، ERK1 ، BAX ، BCL2 ، P53 و Cdc42 اشاره کرد(۳۴، ۳۳).

تأثیر miR-146a بر فرآیندهای سلولی متاستاز، رگ‌زایی و آپوپتوز:

آپوپتوز یک فرآیند طبیعی سلولی است که درنتیجه آن میزان رشد و نمو و تکثیر سلول‌های بدن کنترل می‌شود. فعالیت بیش از حد آپوپتوز سبب ایجاد بیماری‌هایی مانند پارکینسون و آلزایمر می‌شود و کاهش فعالیت آن، سرطانی شدن سلول‌ها را در پی دارد(۳۵). ژن‌های درگیر در فرآیند آپوپتوز به دو دسته تقسیم می‌شوند: ژن‌هایی که در ایجاد آپوپتوز نقش دارند(pro –apoptotic) و ژن‌هایی که مانع ایجاد آپوپتوز می‌شوند(anti- apoptotic) . هر دو دسته ژن‌های دخیل در آپوپتوز، توانایی تنظیم توسط میکروRNAها را دارند. هر میکروRNA به‌تنهایی می‌تواند هر دو نقش pro-apoptotic و anti-apoptotic را داشته باشد که این نقش بر اساس نوع سلول و نوع ژن درگیر تعیین می‌شود(۳۶).

در مسیر آپوپتوز مهار شده توسط miR-146a ، شاهد تغییر در پروتئین P53 هستیم. P53 یکی از ژن‌های بازدارنده توموری است که در اکثر سرطان‌های انسانی دچار جهش می‌شود. این ژن به نام نگهبان ژنوم شناخته می‌شود که به نقش حیاتی آن در سرکوب تومور، توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز و مهار رگ زایی اشاره دارد(۳۷). BCL2 اولین بار به عنوان یک پروتوآنکوژن در لنفومای فولیکولار سلول‌های B شناخته شد و پس از آن به عنوان یکی از اعضای مهم فرآیند آپوپتوز معرفی شد(۳۸). اعضای این خانواده به دو دسته ۱- ضد آپوپتوز که شامل BCL2 و BCL-XL می‌باشند، ۲- اعضای پروآپوپتوز که شامل BAX و BAK می‌باشند، تقسیم می‌شود. این پروتئین‌ها با اتصال به غشای خارجی میتوکندری و مهار اعضای خانواده پرو آپوپتوتیک BCL2 ، باعث حفظ تمامیت غشای میتوکندری و مهار آپوپتوز می‌شود(۳۹)(شکل ۱).

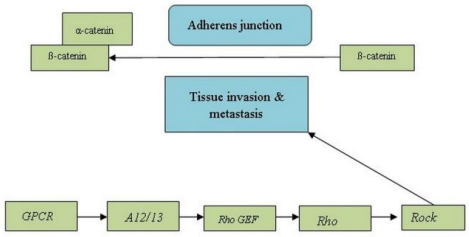


شکل ۱: ژن‌های دخیل در به تاخیر انداختن مرگ سلولی
تصاویر به صورت شماتیک از مسیر DAVID که در شکل شماره ۴ آورده شده برگرفته شده است.

طی بررسی‌های پیشین انجام شده اثرات مختلف فعال‌سازی پروتئین Rho در سلول‌های سرطانی مشاهده شده است. از مهم‌ترین نقش‌های آن مهار مرگ سلولی و کمک به افزایش طول عمر سلول سرطانی است. پروتئین Rho از اعضای خانواده بزرگRas است. اعضای این خانواده در بیش از ۳۰ درصد سرطان‌های انسانی دچار جهش می‌شوند که نتیجه آن سرکوب مرگ سلولی و کمک به طول عمر سلولی به دلیل از دست رفتن قطبیت سلولی است و در مرحله بعد از آن شاهد حمله سلول‌های توموری به نقاط دیگر به دلیل از بین بردن پروتئین‌های چسبندگی هستیم(۴۱، ۴۰). متاستاز که به مفهوم رشد، تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری در مکان‌های متفاوت بدن است، شامل مراحل گوناگون به شرح زیر است: ۱- تهاجم ۲- ورود به لومن رگ‌های خونی ۳- بقاء در جریان خون، ۴- توقف در محل اندام ثانویه ۵- خروج از خون به بافت پارانشیمی اندام هدف ۶- تشکیل ریز متاستاز و ۷- تشکیل کلنی متاستازی(۴۴-۴۲). از جمله پروتئین‌های مهم در اتصال بین سلولی، ای-کادهرین‌ها هستند. ای - کادهرین گلیکوپروتئین غشایی وابسته به کلسیم است که ژن کدکننده آن روی کروموزوم 16q22.1 قرار دارد. نقش مهم آن در چسبندگی بین سلولی و تقسیم و تمایز در بافت‌های اپیتلیال به اثبات رسیده است(۴۵). جهش آن سبب افزایش خاصیت تهاجمی سلول‌های سرطانی می‌شود. سلول توموری به ۲ صورت متفاوت وارد مرحله تهاجم می‌شود: ۱- تهاجم مزانشیمی (Mesenchymal

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

(invasion ۲- تهاجم آمیبی که وابسته به پروتئین‌های Rho/Rock است. خانواده Rho-GTPase در مراحل مختلف ایجاد و در پیشرفت سرطان شامل ترانسفورماسیون سلولی، بقا، تهاجم، متاستاز و رگ‌زایی نقش مهمی ایفا می‌کنند(۴۸-۴۶). افزایش بیان RhoA ،Rac1 و Cdc42 با سرطان‌زایی و پیشرفت تومورهای متعدد انسانی مرتبط است(۴۸). فعال شدن Rac منجر به پلیمریزاسیون اکتین شده که این امر خود منجر به افزایش چسبندگی‌های موضعی می‌شود. ایجاد چسبندگی‌های موضعی نیز به نوبه خود باعث فعال شدن Rac می‌شود که یک حلقه پس نورد مثبت را ایجاد می‌کند. هنگامی که تنظیم این حلقه از کنترل خارج شود، تحرک و تهاجم سلول افزایش می‌یابد. این نظریه بیان‌کننده این مطلب است که افزایش فعالیت Rac در واریانت‌های متاستاتیک سلولی افزایش می‌یابد(۴۹)(شکل ۲).



شکل ۲: ژن‌های دخیل در مسیر تهاجم و حمله بافتی
- تصاویر به صورت شما تیک از مسیر DAVID که در شکل شماره ۴ آورده شده برگرفته شده است.

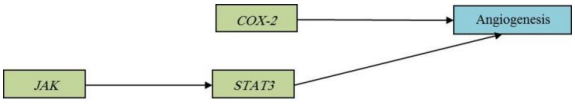
در مسیر متاستاز شاهد فرآیند رگ‌زایی(Angiogenesis) هستیم. از آن جا که سلول‌های توموری رشد سریع‌تر و کنترل نشده‌ای نسبت به سلول‌های طبیعی دارند، برخی از آن‌ها که دور از رگ‌های خونی قرار می‌گیرند دچار هیپوکسی یا کمبود اکسیژن می‌شوند. ازاین‌رو شروع به فرآیند رگ زایی در درون و اطراف تومور می‌کنند تا اکسیژن موردنیاز سلول‌ها را تأمین کنند (۵۰). از جمله پروتئین‌های مهم در فرآیند رگ زایی که تحت تأثیر miR-146a بیان آن دچار تغییر می‌شود، می‌توان به پروتئین COX2 اشاره کرد که پس از تحریک بیان توسط miR-146a ، توانایی ایجاد رگ‌های جدید را دارند. هم چنین نشان داده شده است که میکروRNA های در گردش که توسط سلول‌های توموری آزاد می‌شوند، ممکن است در فرآیندهای رگ‌زایی و تنظیمات ایمونولوژی سلول‌های توموری دوردست دخالت کنند.

آنزیم سیکلواکسیژناز یا پروستاگلاندین اندوپراکسید H سنتتاز(PGHs)، با التهاب و رگ‌زایی در سرطان ارتباط دارد.COX2 یک آنزیم القایی است که طی پدیده‌های پاتولوژیک چون التهاب، به میزان قابل‌توجهی افزایش می‌یابد. رگ‌های خونی ایجاد شده طی این فرآیند، پیچیدگی فضایی بیشتری داشته و مورفولوژی آن‌ها مدام در حال تغییر است که موجب تسهیل ورود سلول توموری به خون می‌شود(۵۱). افزایش بیان COX2 در سرطان معده و ریه نشان داده شده است که عملکرد آن مهار مرگ سلول‌های توموری است(۵۳، ۵۲). هم چنین در مسیر رگ‌زایی یکی از ژن‌های هدف miR-146a ، STAT3 است. STAT3 یا signal transducter and activator of transcription 3 ، یک فاکتور رونویسی در انسان است که توسط ژن *STAT3* کد می‌شود که در رگ‌زایی نقش دارد(۵۴). این فاکتور در پاسخ به سایتوکین‌ها، فاکتورهای رشد و اعضای خانواده STAT3 ، توسط receptor associated kinase فسفریله می‌شود و به فرم همو یا هترو دایمر به هسته انتقال می‌یابد و به عنوان فعال‌کننده فاکتور رونویسی عمل می‌کند. EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) و رسپتور تیروزین کینازها مثل *C-Met* باعث فسفریلاسیون STAT3 می‌شوند. فسفریله شدن STAT3 باعث فعال شدن VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) شده که نتیجه آن رگ‌زایی در سلول‌های توموری است. نکته جالب این که اینترلوکین‌هایی مثل IL-8 که در انتهای آمینی خود دارای توالی گلوتامیک اسید- لوسین- آرژنین(Glu-Leu-Arg) هستند، سبب تقویت فرآیند رگ‌زایی شده و اینترلوکین‌های فاقد این توالی مثل IL-4 مهارکننده رگ‌زایی می باشند(۵۵)(شکل ۳).

هدف از این پژوهش، دست‌یابی به ژن‌های هدف miR-146a با استفاده از روش بیوانفورماتیکی است که بتوانند

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

بیشترین اثرگذاری را در مسیرهای منتهی شده به پیشرفت سرطان داشته باشند تا بدین وسیله بتوان از این miRNA در تشخیص به موقع سرطان استفاده نمود.



شکل ۳ : ژن‌های القاء شده توسط miR-146a در مسیر رگ‌زایی

– تصاویر به‌صورت شماتیک از مسیر DAVID که در شکل شماره ۴ آورده شده برگرفته شده است.

مواد و روش‌ها

مبنای انجام این مطالعه تئوریکال بیوانفورماتیکی بوده و طی ۳ مرحله که شامل جمع‌آوری داده‌ها، بررسی داده‌های به دست آمده در پایگاه‌های معتبر بیوانفورماتیکی و نهایتاً بررسی یافته‌ها بود، انجام پذیرفت.

جمع‌آوری داده‌ها:

به منظور مطالعه اهداف میکروRNAها، سایت‌های اینترنتی وجود دارند که بر اساس میزان جفت بازهایی که بین میکرو RNA و mRNA هدف برقرار می‌شود، ژن‌های هدف آن میکرو RNA را پیش‌بینی می‌کند(جدول ۱).

به منظور پیش‌بینی و کاندید کردن میکرو RNA های دخیل در تمایز سلول‌های سرطانی، ابتدا فهرستی از میکرو RNA هایی که در سرطان معده دخیل بوده و حداقل در مطالعه‌ها مطرح شده بودند، از پایگاه داده PhenomiR تهیه گردید. در این میان miR-146a به عنوان یک میکرو RNA که در سرطان معده وابسته به هلیکوباکتر پیلوری افزایش بیان داشته، انتخاب شد.

بررسی میانکنش بین mRNA-miRNA از طریق پایگاه داده miRTarBase TargetScan, miRWalk 2.0, و DAVID :

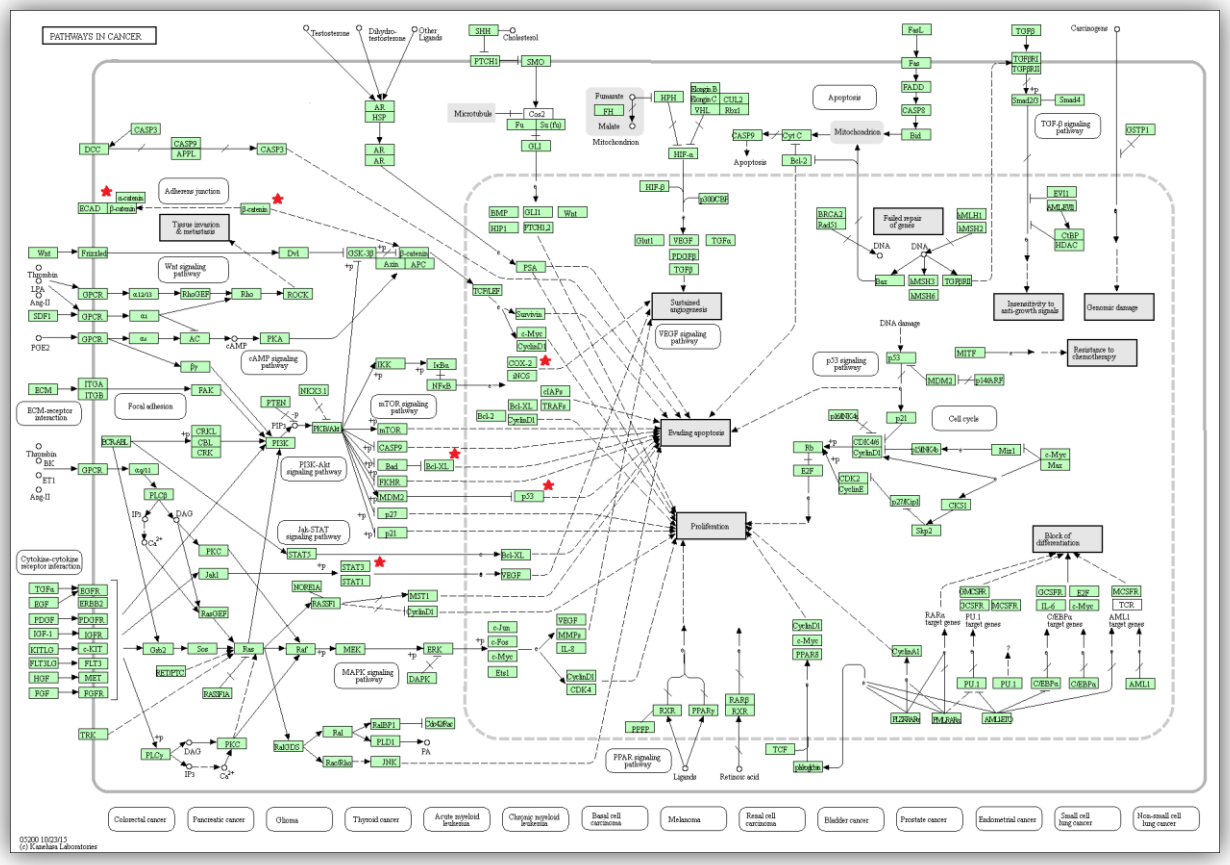
با استفاده از پایگاه داده miR Walk 2/0 میانکش مهاری این لیست میکروRNA بر روی تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی تمایز سلول‌های سرطانی، صورت گرفت. پایگاه miRWalk 2.0 یک پایگاه پیش‌بینی میانکنش miRNA-mRNA است که توسط گروه بیوانفورماتیک دانشگاه هایدل برگ آلمان طراحی شده است و با آدرس http: //www. umm. uni-heidelberg. de/apps/zmf/miRWalk /2.0 به صورت رایگان، در دسترس عموم است. در این پایگاه علاوه بر مشاهده پیش‌بینی میان کنش‌های به‌دست‌آمده می‌توان با مقایسه هم‌زمان نتایج حاصل از یازده پایگاه دیگر امکان انجام میانکنش را به‌طور دقیق‌تری مورد بررسی قرار داد. ژن‌های هدف پیش‌بینی‌شده میکروRNA در پایگاه‌های miRWalk 2.0 و هم چنین پایگاه‌های miRNA ، miRMap ، miRDB ، mirbridge ، RNAhybrid ، miRanda ، Microt4 ، RNA ۲۲ ، PITA ، Pictar2 ، Map و Targetscan نشان داده می‌شوند. در پایگاه miRWalk2/0 در صورتی‌که هر یک از ۱۱ پایگاه بیوانفورماتیکی احتمال تأثیر بر روی یک mRNA خاص توسط یک miRNA را پیش‌بینی کند، در مقابل آن عدد ۱ و در غیر این صورت عدد صفر داده می‌شود که با جمع این اعداد عدد نهایی ۱۱ به میانکش بین mRNA-miRNA داده می‌شود که نشان‌دهنده تعداد پایگاه‌هایی است که امکان انجام آن میانکنش را پیش‌بینی کرده‌اند. هم چنین با بررسی در پایگاه داده TargetScan به آدرس http://www. targetscan.org/vert_71/ به بررسی ژن‌های پیش‌بینی‌شده میکروRNA مورد نظر می‌پردازیم. بر اساس امتیازهای داده شده هر چه اعداد منفی‌تر باشند، امتیاز ارزش بیشتری دارد. بر این اساس از ژن‌های کاندید، یک جدول امتیاز تهیه می‌شود.

در ادامه با مراجعه به سایت miRTarBase ، ژن‌های هدف ارزیابی‌شده را جستجو کرده و با لیست قبلی مقایسه شد. در مرحله بعد ژن‌های هدف هم در بافت سالم هم در بافت سرطانی در سایت UniGene چک شده و با مراجعه به پروفایل بیانی، آن‌هایی را که دارای امتیاز ۲۰ یا بیشتر هستند انتخاب نموده و سپس در پایگاه بررسی مولکولی، مسیرهای سیگنالی به نام DAVID وارد شدند. پایگاه داده DAVID چندین مسیر سیگنالینگ KEGG را در اختیار ما می‌گذارد. شکل ۴ نمای کلی از مسیرهای سیگنالینگ به دست آمده از پایگاه DAVID و ژن‌های هدف miR-146a را نشان می‌دهد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

جدول ۱: فهرستی از پایگاه‌های اطلاعاتی مربوط به پیش‌بینی ژن‌های هدف

Method	ویژگی نرم‌افزار مورد استفاده در سایت	آدرس سایت اینترنتی
TargetScan	پایگاه اطلاعاتی ژن‌های هدف mirRNA ها در مهره‌داران که در ناحیه '5 حفظ شده‌اند	http://genes.mit.edu/tscan/targetscanS2005.html
Phenomi	فراهم آوردن اطلاعات در مورد بیان متفاوت microRNA در بیماری‌ها و دیگر فرآیندهای بیولوژیکی	http://mips.helmholtz-muenchen.de/phenomir/
miRwalk2/0	میانکش مهاری بر روی تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی تمایز سلول‌های سرطانی صورت گرفته	http://zmf.umm.uni-heidelberg.de/apps/zmf/mirwalk2/custom.html
miRTarBase	عملکرد زیستی و ارتباطات تنظیمی را بین گروهی از microRNA های شناخته شده و ژن‌های کدکننده پروتئین تعیین می‌کند	http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/
UniGene	بررسی ژن‌های هدف هم در بافت سالم هم در بافت سرطانی و بررسی پروفایل بیانی آن‌ها	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/unigene
DAVID	بررسی مولکولی مسیرهای سیگنالی KEGG	https://david.ncifcrf.gov/



شکل ۴: نمای کلی از مسیرهای سیگنالینگ به دست آمده از پایگاه DAVID و ژن‌های هدف miR-146a که با علامت ستاره مشخص‌شده است.
– تصویر برگرفته شده از پایگاه دادهDAVID به آدرس (https://david.ncifcrf.gov/)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

یافته‌ها

شناسایی miR-146a به‌عنوان عامل اثرگذار در سرطان معده وابسته به هلیکوباکترپیلوری:

یافته‌های به دست آمده از پایگاه داده miRWalk2/0 و مسیرهای سیگنالینگ به دست آمده از مسیر DAVID نشان داد که تغییر در بیان miR-146a ناشی از عفونت هلیکوباکترپیلوری می‌تواند با تأثیر بر پروتئین‌های هدف خود در طی سیکل سلولی، سلول را از مسیر اصلی خود منحرف کرده و باعث پیشرفت سلول در مسیر توقف مرگ سلولی، افزایش رگ زایی و متاستاز شود.

در جدول ۲ نمونه‌ای از امتیازات داده شده به ژن‌های هدف miR-146a طبق پایگاه داده miRWalk2/0 گزارش شده است. هم چنین در جدول ۳ مسیرهای به دست آمده از پایگاه داده DAVID و p-value آن نشان داده شده است.

نکته قابل‌توجه در مورد این miRNA این است که اولین بار به عنوان یک تنظیم کنند سیستم ایمنی بدن کشف شد که پاسخ پستانداران به عفونت‌های باکتریایی را تحت تأثیر قرار می‌داد، هم چنین تغییر بیان این miRNA در مراحل اولیه سرطان معده قابل‌تشخیص است.

مطالعه مکانیسم تأثیرگذاری miR-146a:

بررسی‌های بیوانفورماتیکی صورت گرفته نشان داد که miR-146a اثر خود را از طریق تأثیر بر پروتئین‌های P53 و BCL-XL که در فرآیند مرگ سلولی ایفای نقش می‌کنند، اعمال می‌کند. miR-146a با هدف قرار دادن ژن‌های pro-apoptotic موجب کارکرد anti-apoptotic می‌شود، هم چنین با تحریک تکثیر سلولی سبب مهار آپوپتوز می‌شوند. طی سرطانی شدن سلول‌های بافت معده و کلونیزاسیون هلیکوباکترپیلوری در آن، شاهد موتاسیون در ژن *P53* که یک تنظیم‌کننده چرخه و یکی از ژن‌های بازدارنده توموری است که در اکثر سرطان‌های انسانی دچار جهش می‌شود هستیم(۳۷). هلیکوباکترپیلوری هم چنین با فعال‌سازی پروتئین ERK1 (از اعضای MAPK سیگنالینگ) از طریق ژن *cagA* نقش خود را ضد فرآیند آپوپتوز سلول‌های اپیتلیال معده از طریق بیان ژن *BCL2* ایفا می‌کند(۳۹).

نتایج به دست‌آمده حاکی از آن است که miR-146a با اتصال به mRNA ژن Rho که جزو پروتئین‌هایی است که طی سرطانی شدن سلول‌ها دچار جهش می‌شود، باعث از دست رفتن قطبیت سلول شده و در مرحله بعد از آن شاهد حمله سلول‌های توموری به نقاط دیگر به دلیل از بین بردن پروتئین‌های چسبندگی هستیم(۴۱، ۴۰).

پس از این که بیان miR-146a دچار تغییر شد، با تأثیر بر پروتئین COX2 که از جمله پروتئین‌های مهم در فرآیند رگ‌زایی است، مانع هیپوکسی سلول‌های توموری می‌شود، به بیان دیگر وظیفه اکسیژن‌رسانی به بافت سرطانی برای پیشرفت آن را ایفا می‌کند.

جدول ۲: احتمال میانکنش میان mRNA-miRNA بر اساس پایگاه داده miRWalk 2/0

STAT3	*COX2*	*Rho*	*BCL2*	*P53*	Data base
۱۰	۹	۸	۹	۸	miRWalk2/0

جدول ۳: مسیرهای سیگنالینگ به دست آمده از پایگاه داده DAVID و *p-value آن‌ها برگرفته شده از مسیر DAVID

	KEGG Pathway	p-Value*
۱	Pathway in cancer	$۴/۱ \times ۱۰^{-۶}$
۲	JAK-STAT signaling pathway	$۱/۶ \times ۱۰^{-۲}$
۳	Adherence junction	$۱/۳ \times ۱۰^{-۳}$
۴	TGFß signaling pathway	$۶/۶ \times ۱۰^{-۲}$

در پایگاه miRWalk2/0 در صورتی‌که هر یک از ۱۲ پایگاه بیوانفورماتیکی احتمال مهار یک mRNA به خصوص توسط یک miRNA خاص را پیش‌بینی کند، در مقابل آن عدد ۱ و در غیر این صورت عدد ۰ داده می‌شود. در نهایت با جمع این اعداد امتیاز نهایی گزارش می‌شود که نشان‌دهنده تعداد پایگاه‌هایی است که امکان انجام آن میانکنش را پیش‌بینی کرده‌اند و پیش‌بینی‌کننده تاثیر مهاری miRNA بر روی mRNA هدف هستند.

بحث

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده چگونگی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

تـأثیر miR-146a در مسـیرهای داخـل سـلولی از جملـه رگ‌زایی، تأخیر در مرگ سلولی و کاهش چسبندگی سلول بر پروتئین‌های این مسیرها هستند که به تبـع آن منجـر بـه پیشرفت سرطان معـده مـی‌شـوند. سـرطان معـده یکـی از سرطان‌هایی است که در چندین سال اخیر در کشـور مـا و به خصوص در اصفهان و منـاطق شـمال غـرب کشـورمان شیوع بالایی پیداکرده است و آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری نیز در کشورمان مشاهده می‌شود که آلودگی به این بـاکتری خود یک فاکتور خطر سرطان معده محسوب می‌شود. از آن جا که در سال‌هـای اخیـر miRNAs بـه عنـوان ابـزارهـا و هدف‌های درمانی و یا بیومارکر بیماری‌هـا و سـرطان‌هـای مختلف معرفـی‌شـده‌انـد؛ انجـام مطالعـه‌هـا در ایـن زمینـه می‌تواند به عنوان مطالعه‌هـای پایـه‌ای در جهـت مشـخص شـدن بهتـر شـبکه سـرطان و miRNAs دخیـل در ایجـاد سرطان و درنتیجـه کشـف هـدف‌هـای درمـانی مناسـب و استفاده از آن در علم فارماکوژنومیـک بـه منظـور مهـار یـا شناسایی مسیرهای سـرطانی و کشـف بیومـارکرهـایی کـه بتوانند نشان‌دهنده فعالیـت سـرطان باشـند، حـائز اهمیـت اسـت. مطالعـه‌هـا نشـان مـی‌دهـد کـه پـیش‌بینـی‌هـای بیوانفورماتیک در این مطالعه با تحقیقاتی که تـاکنون انجـام شده مطابقت دارد. یافته‌های حاصل از این پژوهش حـاکی از آن است کـه بررسـی‌هـای بیوانفورمـاتیکی و اسـتفاده از پایگاه‌های داده معتبری چـون miRWalk ۲/۰ و DAVID و دستیابی به پروتئین‌هایی که نقش به سزایی در اعمال نقـش miR-146a به عنوان آنکوژن دارنـد و چرخـه سـلولی را از مسیر طبیعی خود منحرف کرده و به سمت سـرطانی شـدن سوق می‌دهند، می‌تواند ایـن miR-146a را بـه عنـوان یـک بیومارکر در پیشگیری و تشخیص سرطان معده معرفی کند. طی تحقیقی که در سال ۲۰۱۲ توسط مو و همکاران انجـام گرفت به بررسی تعداد زیادی از میکروRNA هـای دخیـل در سرطان‌های مختلف پرداختند و نقش آن‌ها را به عنـوان مارکرهای زیستی و درمان مورد بررسی قراردادند (۵۶).

نقویان و همکاران در سال ۲۰۱۵ به بررسی miR-141 و miR-200 در بیماری مولتیپل اسـکلروزیس بـا روش RT-q PCR و هـم چنـین بررسـی‌هـای بیوانفورمـاتیکی پرداختند(۲۸). هم چنـین هنردوسـت و همکـاران در سـال ۲۰۱۴ بـا اسـتفاده از روش Real Time PCR و اسـتفاده از داده‌های بیوانفورماتیکی، miR-326 و miR-26a را به عنوان دو نشـانگر بـالقوه بـرای تشـخیص فـاز عـود و بهبـود در بیماران مبتلا به مولتیپل اسـکلروزیس معرفـی کردنـد(۲۹). سلیمی و همکاران و هم چنین ذبیحی و همکاران در سـال ۲۰۱۶ به بررسی رابطه بین پلی‌مورفیسم‌ها به عنوان فـاکتور خطر در سرطان سـینه در جمعیـت اصـفهان بـا اسـتفاده از روش‌های مولکولی و هم چنین بررسی‌های بیوانفورماتیکی پرداختند(۵۸، ۵۷). از طرفی دیگر تا به حـال بررسـی بیـان این اجزا در سرطان معده در کشور ما انجام نشده و الگوی آن مشخص نیست. لذا بررسی این اجزا ضروری است. هم چنـین شناسـایی ژن‌هـای هـدف miR-146a بـا اسـتفاده از مطالعه‌های بیوانفورماتیک برای استفاده از این اهداف ژنـی برای درمان نیز ضروری است. مطالعه‌ها نشان می‌دهـد کـه پیش‌بینی‌های بیوانفورماتیکی انجام شده در ایـن مطالعـه بـا مطالعه‌های قبلی انجام شده مطابقـت دارد. لـی و همکـاران در سال ۲۰۱۰ و لیوات در سال ۲۰۰۹ نشان دادند کـه بیـان miR-146a در افـراد مبتلابـه سـرطان معـده وابسـته بـه هلیکوباکتر پیلوری افزایش می‌یابد(۶۰، ۵۹).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۵ توسط مـین و همکـاران صورت گرفت اذعان داشتند که افزایش بیان miR-146a در سرطان دهان، سبب پیشرفت این بیمـاری هـم در انسـان و هم در مدل موش می‌شود(۶۱).

فلاح و همکاران نقش این عناصر را در رده‌های سلولی خونساز بررسی کردند و بیان داشتند که افزایش القای بیـان miR-146a توانایی تمایز به سمت سـلول‌هـای T را دارنـد (۶۲). هم چنین کاظم‌زاده و همکاران به بررسی نقش miR-146a در مالتیپل میلوما پرداختنـد و نشـان دادنـد کـه miR-146a می‌تواند به عنوان یک سرکوبگر تومور در لکوسیت‌ها عمل کنـد و کـاهش بیـان آن در سـلول‌هـای میلومـایی در پیدایش و یا پیشرفت مالتیپل میلوما مـؤثر اسـت(۶۳). نـور محمد و همکاران در سال ۲۰۱۴ به رابطه بـین بیـان miR-222 در سـرطان معـده بـا اسـتفاده از مطالعـه‌هـای بیوانفورماتیکی پرداختند و به مسیرهای داخل سـلولی القـا شده توسط این میکروRNA اشـاره کردنـد(۶۴). عـلاوه بـر عوامل باکتریایی که سبب پیشرفت بیماری مـی‌شـود، یـک

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

سری از عوامل میزبان نیز سبب پیشرفت سرطان می‌شود. جاتنر و همکاران در سال ۲۰۰۳ نشان دادند ژن *COX* آنزیم کلیدی در ساخت پروستاگلاندین است و تولید آن در سلول‌های اپیتلیال آلوده به هلیکوباکتر پیلوری افزایش می‌یابد که به عنوان یک فاکتور خطر و عامل پیشرفت بیماری محسوب می‌شود(۶۵). بلاسکونویچ و همکاران نشان دادند که فعالیت STAT3 سبب دگرگونی سلولی می‌شود که نتیجه آن مهار آپوپتوز و افزایش شمار رگ زایی سلول‌ها است و مطالعه‌های به دست‌آمده از تاثیر miR-146a را تایید می‌کند(۶۶). طی بررسی‌های بیوانفورماتیکی انجام شده در مسیر آپوپتوز ژن‌های *BCL2* ، *P53* و *Rho* به عنوان ژن هدف miR-146a معرفی شدند که با مطالعه‌های قبلی انجام شده مطابقت دارد. چوی و همکاران در سال ۲۰۰۲ نشان دادند هلیکوباکتر پیلوری با فعال‌سازی پروتئین ERK1 (از اعضای MAPK سیگنالینگ) از طریق ژن *cagA* نقش خود را ضد فرآیند آپوپتوز سلول‌های اپیتلیال معده از طریق بیان ژن *BCL2* ایفا می‌کند(۶۷). در زمینه بررسی متیلاسیون ای- کادهرین در جمعیت ایرانی و توسط محققین ایرانی، تاکنون ۳ مطالعه مشابه در سرطان‌های اسپورادیک روده بزرگ، پستان و کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان انجام شده است. کردی و همکاران در سال ۲۰۱۰ بررسی متیلاسیون برای ژن *ای- کادهرین* در مبتلایان به سرطان کارسینومای سلول‌های سنگفرشی بافت دهان را تایید کردند(۶۸). شرق و همکاران در سال ۲۰۱۱ متیلاسیون ژن *ای- کادهرین* در بیماران مبتلابه سرطان پستان را در جمعیت تبریز به اثبات رسانیدند که با بررسی‌های بیوانفورماتیکی انجام‌شده در ارتباط با سرطان معده وابسته به هلیکوباکتر پیلوری القاشده توسط miR-146a ، مطابقت دارد(۶۹).

با توجه به روند رو به رشد سرطان معده در ایران و هم چنین در استان اصفهان، امید است یافته‌ها و نتایج به دست آمده از این تحقیق، راهکاری برای فراهم آوردن پیشگیری و درمان این بیماری و هم چنین بازگشایی مسیری جهت تحقیقات آتی پژوهشگران باشد. پیشنهادها جهت بررسی بیشتر در مورد بررسی ژن‌های هدف miR-146a در شرایط آزمایشگاهی و شرایط داخل بدن و هم چنین بررسی سطح بیان miR-146a و نیز اهداف احتمالی آن درروند تمایز سلول‌های سرطانی در شرایط آزمایشگاه، تحقیقات بیشتر برای دستیابی به رابطه‌ای بین بیان ژن *miR-146a* و مراحل مختلف سرطان معده و همچنین تحقیقات برای دستیابی به داروهای مهارکننده ژن‌های هدف miR-146a ازجمله پیشنهادها برای تحقیقات آینده، پیش رو است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت که افزایش بیان miR-146a با تحریک پروتئین‌هایی مانند P53 STAT3، Rho و COX سلول را از مسیر بیولوژیک طبیعی خود خارج کرده به سمت پیشرفت سرطان سوق می‌دهد. از این رو می‌توان از این میکروRNA به عنوان پتانسیل دارویی و بیومارکر تائیدی تشخیصی در سرطان معده برای پیشگیری و درمان استفاده کرد.

References :

1- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005; 55(2): 74-108.
2- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, Mackey JR, Joy AA, Hamilton SM. Gastric adenocarcinoma: review and considerations for future directions. Ann Surg 2005; 241(1): 27-39.
3- Han TS, Hur K, Xu G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, *et al*. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. Gut 2015; 64(2): 203-14.
4- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin 2015; 65(1): 5-29.
5- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61(2): 69-90.
6- Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. World J Gastrointest Oncol 2012; 4(7): 156-69.
7- Stewart BW, Kleihues P. World cancer report. Lyon: IARC press; 2003. Available on: http:// www. iarc. fr/en/publications/pdfs-online/ wcr/ 2003/ WorldCancerReport.pdf.
8- Nadauld LD, Ford JM. Molecular profiling of gastric

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

cancer: toward personalized cancer medicine. J Clin Oncol 2013; 31(7): 838-9.
9- Tauber S, Jais A, Jeitler M, Haider S, Husa J, Lindroos J, *et al*. Transcriptome analysis of human cancer reveals a functional role of heme oxygenase-1 in tumor cell adhesion. Mol Cancer 2010; 9: 200.
10- Nomura A, Grove JS, Stemmermann GN, Severson RK. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. Cancer Res 1990; 50(3): 627-31.
11- Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Mimi CY, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(9): 2287-97.
12- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, *et al*. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. Lancet Oncol 2009; 10(4): 321-2.
13- Venkateshwari A, Krishnaveni D, Venugopal S, Shashikumar P, Vidyasagar A, Jyothy A. Helicobacter pylori infection in relation to gastric cancer progression. Indian J Cancer 2011; 48(1): 94-8.
14- Sachs G, Scott DR. Helicobacter pylori: eradication or preservation. F1000 Med Rep 2012; 4: 7.
15- Matos JI, de Sousa HA, Marcos-Pinto R, Dinis-Ribeiro M. Helicobacter pylori CagA and VacA genotypes and gastric phenotype: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2013; 25(12): 1431-41.
16- Song H, Michel A, Nyrén O, Ekström AM, Pawlita M, Ye W. A CagA-independent cluster of antigens related to the risk of noncardia gastric cancer: associations between Helicobacter pylori antibodies and gastric adenocarcinoma explored by multiplex serology. Int J Cancer 2014; 134(12): 2942-50.
17- Wu M, Jolicoeur N, Li Z, Zhang L, Fortin Y, L'Abbe D, *et al*. Genetic variations of microRNAs in human cancer and their effects on the expression of miRNAs. Carcinogenesis 2008; 29(9): 1710-6.
18- Han TS, Hur K, Xu G, Choi B, Okugawa Y, Toiyama Y, *et al*. MicroRNA-29c mediates initiation of gastric carcinogenesis by directly targeting ITGB1. Gut 2015; 64(2): 203-14.
19- Su ZX, Zhao J, Rong ZH, Wu YG, Geng WM, Qin CK. Diagnostic and prognostic value of circulating miR-18a in the plasma of patients with gastric cancer. Tumour Biol 2014; 35(12): 12119-25.
20- Roth C, Rack B, Müller V, Janni W, Pantel K, Schwarzenbach H. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Research 2010; 12(6): R90.
21- Heneghan HM, Miller N, Lowery AJ, Sweeney KJ, Newell J, Kerin MJ. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer. Ann Surg 2010; 251(3): 499-505.
22- Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell 2004; 116(2): 281-97.
23- Kwon SJ. Evaluation of the 7th UICC TNM staging system of gastric cancer. J Gastric Cancer 2011; 11(2): 78-85.
24- Ren W, Li C, Duan W, Du S, Yang F, Zhou J, *et al*. MicroRNA-613 represses prostate cancer cell proliferation and invasion through targeting Frizzled7. Biochem Biophys Res Commun 2016; 469(3): 633-8.
25- Liu YP, Berkhout B. miRNA cassettes in viral vectors: problems and solutions. Biochim Biophys Acta 2011; 1809(11-12): 732-45.
26- Manjunath N, Wu H, Subramanya S, Shankar P. Lentiviral delivery of short hairpin RNAs. Adv Drug Deliv Rev 2009; 61(9): 732-45.
27- Lundstrom K. Micro-RNA in disease and gene therapy. Curr Drug Discov Technol 2011; 8(2): 76-86.
28- Naghavian R, Honardoost MA, Hosseini A, Ghaedi K, Etemadifar M, Nasr Esfahani MH, *et al*. The possibility of miR-20a/b & miR-93 role in differentiation of naïve CD4+ to Th17 cells in multiple sclerosis. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2015; 12(1): 39-45. [Article in Farsi]
29- 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; 544(2): 128-33.
30- Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs and immunity: novel players in the regulation of normal immune function and inflammation. Semin Cancer Biol 2008; 18(2): 131-40.
31- Chen Z, Saad R, Jia P, Peng D, Zhu S, Washington MK, *et al*. Gastric adenocarcinoma has a unique microRNA signature not present in esophageal adenocarcinoma. Cancer 2013; 119(11): 1985-93.
32- Stückrath I, Rack B, Janni W, Jäger B, Pantel K, Schwarzenbach H. Aberrant plasma levels of circulating miR-16, miR-107, miR-130a and miR-146a are associated with lymph node metastasis and receptor status of breast cancer patients. Oncotarget 2015; 6(15): 13387-401.
33- Tchernitsa O, Kasajima A, Schäfer R, Kuban RJ, Ungethüm U, Györffy B, *et al*. Systematic evaluation of the miRNA-ome and its downstream effects on mRNA expression identifies gastric cancer progression. J Pathol 2010; 222(3): 310-9.
34- Ueda T, Volinia S, Okumura H, Shimizu M, Taccioli C, Rossi S, *et al*. Relation between microRNA expression and progression and prognosis of gastric cancer: a microRNA expression analysis. Lancet Oncol 2010; 11(2): 136-46.
35- Offen D, Elkon H, Melamed E. Apoptosis as a general cell death pathway in neurodegenerative diseases. J Neural Transm Suppl 2000; 58: 153-66.
36- Subramanian S, Steer CJ. MicroRNAs as gatekeepers of apoptosis. J Cell Physiol 2010; 223(2): 289-98.
37- Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD, Pavletich NP. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations. Science 1994; 265(5170): 346-55.
38- Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14; 18) translocation. Cell 1986; 47(1): 19-28.
39- Liu XH, Yao S, Kirschenbaum A, Levine AC. NS398, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, induces

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

apoptosis and down-regulates bcl-2 expression in LNCaP cells. Cancer Res 1998; 58(19): 4245-9.
40- Boureux A, Vignal E, Faure S, Fort P. Evolution of the Rho family of ras-like GTPases in eukaryotes. Mol Biol Evol 2007; 24(1): 203-16.
41- Ellenbroek SI, Collard JG. Rho GTPases: functions and association with cancer. Clin Exp Metastasis 2007; 24(8): 657-72.
42- Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. Cell 2011; 147(2): 275-92.
43- Noori-Daloii MR, Vand Rajabpour F. Roles of miRNAs in gene expression regulation, apoptosis, diagnosis and treatment of cancer. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch 2011; 21(3): 151-61. [Article in Farsi]
44- Noori Daloii MR, Fazilaty H, Tabrizi M. Cancer metastasis, genetic and microenvironmental factors of distant tissue: a review article. Tehran Univ Med J 2013; 70(11): 671-83. [Article in Farsi]
45- Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: Elsvier Saunders; 2005. p. 859-68.
46- Kamai T, Tsujii T, Arai K, Takagi K, Asami H, Ito Y, *et al*. Significant association of Rho/ROCK pathway with invasion and metastasis of bladder cancer. Clin Cancer Res 2003; 9(7): 2632-41.
47- Pan Y, Bi F, Liu N, Xue Y, Yao X, Zheng Y, *et al*. Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma. Biochem Biophys Res Commun 2004; 315(3): 686-91.
48- Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer. Nat Rev Cancer 2002; 2(2): 133-42.
49- Baugher PJ, Krishnamoorthy L, Price JE, Dharmawardhane SF. Rac1 and Rac3 isoform activation is involvedin the invasive and metastatic phenotype of human breast cancer cells. Breast Cancer Res 2005; 7(6): R965-74.
50- Carmeliet P, Jain RK. Principles and mechanisms of vessel normalization for cancer and other angiogenic diseases. Nat Rev Drug Discov 2011; 10(6): 417-27.
51- Ranji N, Sadeghizadeh M, Shokrgozar MA, Bakhshandeh B, Karimipour M, Amanzadeh A, *et al*. MiR-17-92 cluster: an apoptosis inducer or proliferation enhancer. Mol Cell Biochem 2013; 380(1-2): 229-38.
52- Dannenberg AJ, Altorki NK, Boyle JO, Dang C, Howe LR, Weksler BB, *et al*. Cyclo-oxygenase 2: a pharmacological target for the prevention of cancer. Lancet Oncol 2001; 2(9): 544-51.
53- Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson R, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA wsplicing. Proc Natl Acad Sci U S A 1991; 88(7): 2692-6.
54- Vane J, Bakhle Y, Botting R. Cyclooxygenases 1 and 2. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1998; 38(1): 97-120.
55- Wun T, McKnight H, Tuscano JM. Increased cyclooxygenase-2 (COX-2): a potential role in the pathogenesis of lymphoma. Leuk Res 2004; 28(2): 179-90.
56- Mo MH, Chen L, Fu Y, Wang W, Fu SW. Cell-free circulating miRNA biomarkers in cancer. J Cancer 2012; 3: 432-48.
57- Salimi Z, Sadeghi S, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Fazilati M. rs11895168 C allele and the increased risk of breast cancer in Isfahan population. Breast 2016; 28: 89-94.
58- Zabihi N, Sadeghi S, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Azadeh M, Fazilati M. The association between rs1972820 and the risk of breast cancer in Isfahan population. J Cancer Res Ther 2016; 12(4): 1307-13.
59- Li X, Zhang Y, Zhang Y, Ding J, Wu K, Fan D. Survival prediction of gastric cancer by a seven-microRNA signature. Gut 2010; 59(5): 579-85.
60- Liu T, Tang H, Lang Y, Liu M, Li X. MicroRNA-27a functions as an oncogene in gastric adenocarcinoma by targeting prohibitin. Cancer Lett 2009; 273(2): 233-42.
61- Min A, Zhu C, Peng S, Rajthala S, Costea DE, Sapkota D. MicroRNAs as important players and biomarkers in oral carcinogenesis. Biomed Res Int 2015; 2015: 186904.
62- Fallah P, Soleimani M, Hamidpour M, Rezaii Tavirani M, Gharehbaghian A, Arefian E, *et al*. Effect of miR-146a and miR-150 on T-cell lymphoid differentiation of hematopoietic stem cells. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 9(3): 186-98. [Article in Farsi]
63- Kazemzadeh S, Farsinejad A, Sabour Takanlu J, Kaviani S, Atashi A, Soleimani M, *et al*. miR-146a: A possible tumor suppressor in multiple myeloma. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2016; 13(3): 224-32. [Article in Farsi]
64- Noormohammad M, Khatami M, Tabatabaeian H, Ghaedi K, Talebi A, Heidari MM. In-silico investigation of mir-222 in h. pylori-associated gastric cancer. Iranian Journal of Public Health 2014; 43(2): 23.
65- Jüttner S, Cramer T, Wessler S, Walduck A, Gao F, Schmitz F, *et al*. Helicobacter pylori stimulates host cyclooxygenase-2 gene transcription: critical importance of MEK/ERK-dependent activation of USF1/-2 and CREB transcription factors. Cell Microbiol 2003; 5(11): 821-34.
66- Blaskovich MA, Sun J, Cantor A, Turkson J, Jove R, Sebti SM. Discovery of JSI-124 (cucurbitacin I), a selective Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway inhibitor with potent antitumor activity against human andmurine cancer cells in mice. Cancer Res 2003; 63(6): 1270-9.
67- Choi IJ, Kim JS, Kim JM, Jung HC, Song IS. Effect of inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 pathway on apoptosis and bcl-2 expression in Helicobacter pylori-infected AGS cells. Infect Immun 2003; 71(2): 830-7.
68- Kordi-Tamandani DM, Moazeni-Roodi AK, Rigi-Ladiz MA, Hashemi M, Birjandian E, Torkamanzehi A. Promoter hypermethylation and expression profile of MGMT and CDH1 genes in oral cavity cancer. Arch Oral Biol 2010; 55(10): 809-14.
69- Shargh SA, Sakizli M, Farajnia S, Montazer-Saheb S. Evaluation of methylation pattern inpromoter region of E-cadherin gene and its relation to tumor grade and stage in breast cancer. Afr J Biotechnol 2011; 10(10): 1745-51.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2017; 14(1): 65-76

Review Article

In silico studies revealed a crucial role for miR-146a on progression of Helicobacter pylori induced gastric cancer

Adami B.[1], Ghaedi K.[2,3], Talebi A.[4]

[1]Faculty of Biological Science, Islamic Azad University, Falavarjan Branch, Isfahan, Iran
[2]School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran
[3]Department of Cellular Biotechnology at Cell Science Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, Iran
[4]School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Background and Objectives

Stomach cancer is currently ranked as the fourth most common cancer and the second regarding to the mortality rate. Environmental and genetic factors both play crucial role in the onset of inflammation in the stomach and progression of the cancer. In a majority of gastric cancer cases, Helicobacter Pylori infection is a responsible factor. Nowadays, the micro RNAs are pinpointed as the powerful molecules in the field of disease genetics. In the present study by implementing several bioinformatics database, we have undertaken a research on the association of miR-146a with the expression of the genes involved in cell signaling pathways in gastric cancer development.

Materials and Methods

This type of study was theoretical bioinformatics. The first step to candidate the most important miRNAs is to collect data from the previous studies; then, miRWalk 2.0 and miRTarBase databases were chosen for primary studies. The final review was made at David database in order to achieve pathways involved in gastric cancer.

Results

Based on the results from this study, miR-146a was predicated as a key factor in preventing the cancer progression by affecting an increase on metastasis and tissue attack and preventing apoptotic pathways.

Conclusions

Data revealed that the expression of miR-146a increased the progress of gastric cancer. Thus, the analysis of the miR-146a expression could be accounted as a valuable marker for prognosis of gastric cancer.

Key words: Stomach Neoplasms, MicroRNAs, Helicobacter

Received: 17 Oct 2016
Accepted: 1 Jan 2017

Correspondence: Ghaedi K, PhD of Molecular Biology. Associate Professor of School of Science, University of Isfahan & Department of Cellular Biotechnology at Cell Science Research Center, ACECR, Royan Institute for Biotechnology.
Postal code: 81746-73441, Isfahan, Iran. Tel: (+9831) 37932479; Fax: (+9831) 37932479
E-mail: *kamranghaedi@yahoo.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-02-21]