ORIGINAL ARTICLE

ESR1 Could be a Novel Target of miR-15a-3p and lncRNA OIP5-AS1 in the Breast Cancer Patients, Regulating by rs2234693 Polymorphism: Integrated Bioinformatics and Experimental Approach

Pardis Mirzaeyan[1]
Mohammad Shokrzadeh[2,3]
Ali Salehzadeh[4]
Farzam Ajamian[5]

[1] PhD Student in Cellular and Molecular Biology, Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
[2] Professor, Pharmaceutical Research Center, Department of Toxicology and Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Department of Biology, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
[5] Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Science, University of Guilan, Rasht, Iran

(Received December 27, 2023; Accepted February 12, 2024)

Abstract

Background and purpose: after heart diseases and accidents, cancer is considered the third cause of death in Iran (1), and is a major health problem not only in Iran but also in many developed and developing countries. (2). Breast cancer is a disease in which breast cells grow out of control. This disease has different types based on the type of breast cells that become cancerous. Breast cancer accounts for about one-third of all types of cancer in the female population and is the main cause of cancer-related deaths in women worldwide (3). Estrogen receptor-α is one of the isoforms of estrogen receptor encoded by the ESR1 gene. ESR-α is a nuclear receptor that acts as a ligand-dependent transcription factor (4). After binding of estrogen, ESR-α binds to the estrogen response regions in the promoter of the target genes and causes changes in the expression of the target genes (5). The present study investigates the expression level of the estrogen receptor gene (ESR1) and long non-coding RNAs (lncRNAs) related to It investigates the allele frequency and genotype of single nucleotide polymorphism (SNP) rs2234693 in ESR1 gene in patients with breast cancer.

Materials and methods: In this case-control study, the expression of ESR1 and related coding and non-coding RNAs were investigated by microarray (17 control samples and 104 patient samples), TCGA RNAseq (on 113 normal samples, 1102 primary tumors and seven Metastatic tumor samples) and data analysis was done by R Studio and limma, and ENCORI and GEPIA2 databases. Evaluation of microRNA interaction was done by miRWalk and lncRNA interaction finding was done by lncBase 3. Protein-protein interaction was analyzed by STRING and survival and correlation analysis by GEPIA2 and ENCORI. Pathway enrichment and gene ontology (GO) analyses were performed by KEGG and Enrichr and SNP analysis was performed by RFLP test.

Results: ESR1 gene expression was increased in breast cancer and miR-15a-3p gene had a significant interaction with ESR1 and lncRNA OIP5-AS1. OIP5-AS1 and ESR1 had significant positive expression in patient samples. The frequency of TC, TT, and CC genotypes in healthy people was 65%, 15%, and 20%, respectively, and in the patient group it was 38.5%, 38.5% and 23%. There was a significant difference in the prevalence of ESR1 gene genotypes between patients and controls.

Conclusion: ESR1 polymorphism may be associated with an increased risk of breast cancer and rs2234693 T>C SNP can be considered a strong marker for breast cancer screening. OIP5-AS1 may regulate breast cancer progression by altering ESR1 expression regulation.

Keywords: single nucleotide polymorphism, breast cancer, ESR1 gene, RFLP-PCR, rs2234693, miRNA, ceRNA network

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 33 (230): 50-69 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Shokrzadeh - Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail:mslamuk@yahoo.com) and **Ali Salehzadeh-** Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran (E-mail:salehzadeh@iaurasht.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ۲۳۰ اسفند سال ۱۴۰۲ (۶۹-۵۰)

ESR1 هدف جدیدی برای miR-15a-3p و lncRNA OIP5-AS1 و تحت تنظیم پلی مورفیسم rs2234693 در بیماران مبتلا به سرطان پستان: ادغام رویکرد بیوانفورماتیک و تجربی

پردیس میرزاییان[1]
محمد شکرزاده[2و3]
علی صالح‌زاده[4]
فرزام عجمیان[5]

چکیده

سابقه و هدف: پس از بیماری‌های قلبی و تصادفات، سرطان به عنوان سومین عامل مرگ و میر در ایران و به عنوان یک مشکل عمده بهداشتی در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه در نظر گرفته می‌شود. در سرطان پستان، سلول‌های پستان بدون کنترل رشد می‌کنند. این بیماری بر اساس نوع سلول‌های پستان که سرطانی می‌شوند انواع مختلفی دارد. این سرطان حدود یک سوم انواع سرطان را در جمعیت زنان تشکیل می‌دهد و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است. گیرنده استروژن-α یکی از ایزوفرم‌های گیرنده استروژن است که توسط ژن گیرنده استروژن (ESR1)کدگذاری می‌شود. ESR-α یک گیرنده هسته‌ای است که به عنوان یک فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند عمل می‌کند. پس از اتصال استروژن، ESR-α به نواحی پاسخ استروژن در پروموتر ژن‌های هدف متصل شده وسبب تغییر در بیان ژن‌های هدف می‌شود. مطالعه حاضر به بررسی سطح بیان ژن گیرنده استروژن (*ESR1*) و RNAهای طولانی غیر کدکننده (lncRNAs) مرتبط با آن و بررسی فراوانی آلل و ژنوتیپ پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) rs2234693 در ژن *ESR1* در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه موردی- شاهدی، بررسی بیان *ESR1* و RNA های کدکننده و غیرکدکننده مربوط به آن توسط میکروآرایه (۱۷ نمونه کنترل و ۱۰۴ نمونه بیمار)، TCGA RNAseq (بر روی ۱۱۳ نمونه نرمال، ۱۱۰۲ تومور اولیه و ۷ نمونه تومور متاستاتیک) انجام شد. آنالیز داده‌ها توسط R Studio و limma و پایگاه داده‌های ENCORI و GEPIA2 صورت گرفت. ارزیابی تعامل microRNAها توسط miRWalk و یافتن برهمکنش lncRNA توسط lncBase 3 انجام شد. برهمکنش پروتئین- پروتئین توسط STRING و آنالیز بقا و همبستگی توسط GEPIA2 و ENCORI بررسی شدند. آنالیزهای غنی‌سازی مسیر و آنتولوژی ژنی (GO) توسط KEGG و Enrichr و بررسی SNP توسط آزمایش RFLP انجام شد.

یافته‌ها: بیان ژن *ESR1* در سرطا پستان افزایش داشت و ژن miR-15a-3p تعامل قابل توجهی با *ESR1* و lncRNA OIP5-AS1 داشت. OIP5-AS1 و *ESR1* در نمونه‌های بیمار بیان مثبت معنی‌داری داشتند. فراوانی ژنوتیپ‌های TC، TT و CC در افراد سالم به ترتیب ۶۵ ، ۱۵ و ۲۰ درصد و در گروه بیمار ۳۸/۵، ۳۸/۵ و ۲۳ درصد بود. تفاوت معنی‌داری در شیوع ژنوتیپ‌های ژن *ESR1* بین بیماران و کنترل وجود داشت.

استنتاج: پلی مورفیسم *ESR1* ممکن است با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط باشد و rs2234693 T>CSNP می‌تواند یک نشانگر قوی برای غربالگری سرطان پستان در نظر گرفته شود. OIP5-AS1 ممکن است پیشرفت سرطان پستان را با تغییر در تنظیم بیان *ESR1* تنظیم کند.

واژه های کلیدی: پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی، سرطان پستان، ژن *ESR1*، RFLP-PCR، rs2234693، miRNA، شبکه ceRNA

مولف مسئول: محمد شکرزاده- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: mslamuk@yahoo.com
و علی صالح‌زاده - رشت: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رشت E-mail: salehzadeh@iaurasht.ac.ir
۱. دانشجوی دکتری زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات دارویی، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران
۵. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۱۰/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۱/۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۱۱/۲۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مقدمه

پس از بیماری‌های قلبی و تصادفات، سرطان به عنوان سومین عامل مرگ و میر در ایران(۱) و به عنوان یک مشکل عمده بهداشتی نه تنها در ایران بلکه در بسیاری از کشورهای توسعه یافته و درحال توسعه در نظر گرفته می‌شود(۲).

در سرطان پستان، سلول‌های پستان بدون کنترل رشد می‌کنند. این بیماری بر اساس نوع سلول‌های پستان که سرطانی می‌شوند انواع مختلفی دارد. سرطان پستان حدود یک سوم انواع سرطان را در جمعیت زنان تشکیل می‌دهد و علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر جهان است(۳). همچنین این بیماری، به عنوان شایع‌ترین بدخیمی در بین زنان، اخیراً در زنان ایرانی افزایش یافته است. سرطان پستان ۷۶ درصد از موارد بروز سرطان در زنان ایرانی را تشکیل می‌دهد و تعداد موارد ابتلای آن تا ۴۰۰۰۰ موردگزارش شده است. به بیان دیگر میزان بروز سرطان پستان در زنان ایرانی ۲۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ زن و با ۶۰۰۰ مورد جدید درسال است(۴).

ژن‌های دخیل در تنظیم چرخه سلولی، مسیرهای انتقال سیگنال سلولی و هورمون‌های استروئیدی ممکن است ارتباط قابل توجه با توسعه سرطان پستان داشته باشند(۵). گیرنده استروژن- α یکی از ایزوفرم‌های گیرنده استروژن است که توسط ژن *ESR1* کدگذاری می‌شود. ESR-α یک گیرنده هسته‌ای است که به عنوان یک فاکتور رونویسی وابسته به لیگاند عمل می‌کند(۶). پس از اتصال استروژن، ESR-α به نواحی پاسخ استروژن در پروموتر ژن‌های هدف متصل شده و سبب تغییر در بیان ژن‌های هدف می‌شود(۷). در طول هر دوره قاعدگی، استروژن از تخمدان‌ها به خون آزاد می‌شود و بر چرخه سلولی در فاز G1 تأثیر می‌گذارد و باعث تقسیم سلولی می‌شود. در نتیجه، چندین تقسیم سلولی ممکن است باعث افزایش خطر جهش ژنی شود(۸). گزارش شده است که ESR-α در ۷۰ درصد بیماران مبتلا به سرطان پستان بیش از حد بیان می‌شود و بنابراین، تجزیه و تحلیل ژنومی ژن ESR-α می‌تواند در ارزیابی بالینی سرطان پستان مفید باشد(۹). ژن گیرنده استروژن ۱ (*ESR1*)،که رمز کننده ESR-α است، روی بازوی بلند کروموزوم ۶ قرار دارد و دارای هشت اگزون است. پلی مورفیسم‌های تکنوکلئوتیدی (SNPs)، یعنی تفاوت یک نوکلئوتید در توالی ناحیه خاصی از ژنوم شایع‌ترین شکل تنوع ژنومی در انسان است. SNPها به عنوان عامل اصلی تفاوت‌های فنوتیپی درون گونه‌ای در نظر گرفته می‌شوند. باتوجه به مطالعات، بررسی جهش‌ها و پلی‌مورفیسم ژن‌های مرتبط با سرطان پستان ابزار امیدوار کننده‌ای برای پیش‌آگهی، تشخیص و درمان گسترش تومور است. مشخص شده است که تنوع آللی *ESR1*با افزایش خطر سرطان پستان در سفید پوستان و همچنین سابقه خانوادگی سرطان پستان و متاستاز غدد لنفاوی سرطانی مرتبط است(۱، ۱۰، ۱۱).

در این مطالعه، به بررسی ترکیبی بیوانفورماتیکی و تجربی الگوی بیان *ESR1*در بیماران مبتلا به سرطان پستان پرداخته شد. یافتن RNAهای غیرکدکننده تنظیمی (ncRNAs) برای *ESR1* و اثرات احتمالی ncRNAها بر روی سطح بیان*ESR1* ، هدف اساسی این مطالعه است. همچنین، توزیع پلی‌مورفیسم ژن گیرنده استروژن ۱ (rs2234693) در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان در شمال ایران و ارتباط عوامل اپیدمیولوژیک با خطر ابتلا به سرطان در بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

در این مطالعه مورد-شاهدی از فروردین تا ماه دی سال ۱۳۹۷، درمجموع ۶۰ بیمار مبتلا به سرطان پستان بین سنین ۳۰ تا ۶۵ سال برای این پژوهش از بیمارستان امام خمینی ساری انتخاب شدند. پس از تشخیص پاتولوژیک، وجود سرطان پستان در بیماران مشخص شد. گروه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

شاهد شامل ۶۰ فرد سالم بدون سابقه سرطان پستان در خانواده خود بود. فرم رضایت از افراد قبل از شرکت در این مطالعه اخذ شد و اطلاعات دموگرافیک آنان شامل سن، وزن، سابقه سرطان در اعضای خانواده، سابقه زایمان و سقط جنین و مصرف قرص‌های ضد بارداری ثبت شد. ضمناً تأییدیه اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد: IR.MAZUMS.REC.1397.3228) اخذ شد. نمونه‌های خون محیطی در لوله‌های حاوی EDTA جمع‌آوری و به مدت ۱۰ دقیقه در g× ۳۰۰۰ سانتریفیوژ شدند. رسوب سلولی با استفاده از DNG-PLUS برای لیز لکوسیت‌ها تیمار شد. DNA کل از لکوسیت‌های لیز شده با استفاده از روش نمک‌زدایی استخراج شد. با اندازه‌گیری نسبت OD ۲۶۰/۲۸۰ و الکتروفورز ژل، کیفیت و مقدار نمونه‌های DNA استخراج شده، ارزیابی شد(۱۲).

پرایمرها

برای طراحی پرایمرهای اختصاصی، توالی ژن از بانک ژنی (NCBI) تهیه شد و با ژن‌های پایگاه داده ژن هم ردیف سازی شد. در نهایت پرایمرها با استفاده از نرم‌افزار Gen Runner طراحی و ویژگی آن‌ها با استفاده از ابزار BLAST مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و در نهایت سنتز پرایمر توسط شرکت Bioneer (کره جنوبی) انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۱: پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش

پرایمر	توالی (۳'-۵')	Tm (°C)	طول محصول (جفت باز)
ESR1-F	CACGCAGTCTGGAGTTGTCAT	۶۰/۵	۷۰۷
ESR1-R	CGTCTGTTGCAGCAAAAGGTG		

تکثیر قطعات

تکثیر توالی هدف با استفاده از مستر میکس PCR (TakapouZist) و طبق دستور سازنده کیت انجام شد. آزمایش در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر، که حاوی ۱۰ pmol از هر پرایمر و ۲/۵ میکرولیتر DNA الگو بود، انجام شد. شرایط چرخه به صورت زیر برنامه ریزی شد: دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه و سپس ۳۳ چرخه دناتوره سازی در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گرادبه مدت ۴۵ ثانیه، انیلینگ در ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و پلیمریزاسیون در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه و بسط نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه.

محصولات۷۰۷ جفت بازی PCRتحت اثرآنزیم اندونوکلئاز محدودالاثرPvuII با توالی هضم ۵-CAGCTG-3 قرارگرفتند. سپس قطعات با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز ۱/۵درصد مشاهده شدند. هضم آنزیمی محصولات PCR باعث ایجاد سه الگوی هضم شد که شامل یک باند ۷۰۷ جفت باز به عنوان ژنوتیپCC، دوباند ۴۴۸ و ۲۵۹ جفت بازی به عنوان ژنوتیپTT و سه باند ۷۰۷، ۴۴۸ و ۲۵۹ جفت بازی به عنوان ژنوتیپTC در نظر گرفته شد(۱۳).

بررسی پلی مورفیسم ESR1

بررسی ژنوتیپ rs2234693 T>C با استفاده از روش RFLP-PCR انجام شد(۱۳، ۱۴). در این روش، محصولات PCR با اندونوکلئازهای محدود الاثر بریده می‌شوند و تنوع ژنتیکی بین افراد بر اساس تفاوت در طول قطعات تولید شده قابل ارزیابی است.

تجزیه و تحلیل ریزآرایه

مجموعه داده GSE42568 ([HG-U133 Plus 2]) Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array(۱۵) برای شناسایی ژن‌های با بیان متفاوت (DEGs) در نمونه‌های سرطان پستان در مقایسه با نمونه‌های کنترل انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. این مجموعه داده با استفاده از پایگاه داده GEO تعیین شد. تجزیه و حلیل DEG با استفاده از بسته GEOquery(۱۶) و Limma (۱۷)، که از Bioconductor (bioconductor.org) دانلود شد، انجام شد. بسته‌های ggplot2 و pheatmap برای ساخت تصاویر و نمودارها برای تجزیه و تحلیل ریزآرایه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

(https://cran.r-project.org) استفاده شدند. تابع NormalizeR Quantiles، برای استانداردسازی داده‌های خام استفاده شد. در مجموع ۱۲۱ نمونه (۱۷ نمونه شاهد و ۱۰۴ نمونه سرطان پستان) مورد بررسی قرارگرفتند. ژن‌های با logFC بیش از ۳ به عنوان افزایش بیان در نظر گرفته شدند، در حالی که ژن‌هایی با logFC کم‌تر از ۳- به عنوان کاهش بیان در نظر گرفته شد. مقدار adj.p= ۰/۰۵ به عنوان آستانه معنی‌داری انتخاب شد.

تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک

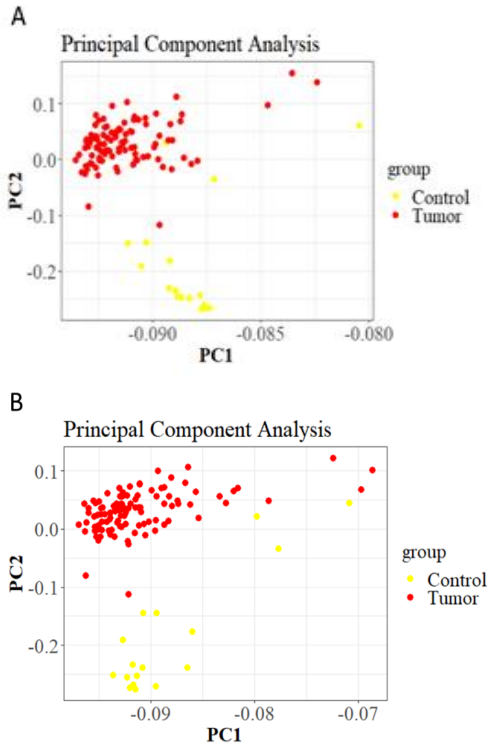
بررسی تعاملات miRNA-mRNA با استفاده از miRWalk (http://mirwalk.umm.uni-heidelberg.de) نسخه ۲ انجام شد(۱۸-۲۰) انجام شد. miRNAهای تنظیمی جدید بالاترین امتیاز را داشتند (امتیاز= ۱). روابط بین miRNA و lncRNA توسط lncBase (نسخه ۳) (https://diana.e-ce.uth.gr/lncbasev3) مورد بررسی قرار گرفت(۲۱). شبکه تعامل با استفاده از Cytoscape (نسخه ۳,۸,۰) مشاهده شد(۲۳،۲۲). مطالعات آنتولوژی ژن و غنی‌سازی مسیر KEGG (Kanehisa & Goto)، (۲۴،۲۵) با استفاده از برنامه آنلاین Enrichr (Enrichr https://maayanlab.cloud/Enrichr) انجام شد(۲۷،۲۶). تعاملات پروتئین- پروتئین با استفاده از پایگاه داده STRING (https://STRING-db.org) مورد بررسی قرار گرفت(۲۸). پایگاه داده‌های آنلای (GEPIA2http://gepia2.cancer-pku.cn)(۲۹) و ENCORI (https://starbase.sysu.edu.cn/index.php) (۳۰) برای انجام آنالیز بیان،بیان مشترک و بقا استفاده شد.

تجزیه و تحلیل داده‌های TCGA RNAseq

داده‌های اطلس ژنوم سرطان (TCGA) مرتبط با پایگاه داده NGS (نسل بعدی توالی‌یابی) به دست آمد (https://portal.gdc.cancer.gov). این مجموعه داده شامل ۱۱۰۹ نمونه سرطان پستان (۱۱۳ نمونه بافت طبیعی، ۱۱۰۲ نمونه تومور اولیه و ۷ نمونه تومور متاستاتیک) بود. داده‌ها با استفاده از بسته‌های TCGAbiolinks، edgeR و limma (روش Voom) به دست آمدند. نرمال‌سازی، حذف اثر دسته‌ای، آنالیزهای آماری و تجزیه و تحلیل بیان افتراقی نیز انجام شد. داده‌های خام با استفاده از روش TMM (میانگین بریده شده M-values) نرمال سازی شدند (تصویر شماره ۱).

تجزیه و تحلیل آماری داده‌های RT-PCR, RFLP

تجزیه وتحلیل آماری با استفاده ازنرم‌افزارMedcalc و SPSS انجام شد. برای بررسی شیوع ژنوتیپ‌های مختلف درگروه مورد و شاهد از آزمون کای اسکوئر (χ^2) و برای تعیین ارتباط هر ژنوتیپ با خطر ابتلا به سرطان پستان از مدل رگرسیون لجستیک استفاده شد. هم‌چنین ارتباط عوامل اپیدمیولوژیک با خطر ابتلا به سرطان پستان با استفاده از آزمون رگرسیون لجستیک و آزمون t مستقل موردبررسی قرارگرفت. سطح معنی‌داری تحلیل‌های‌آماری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.



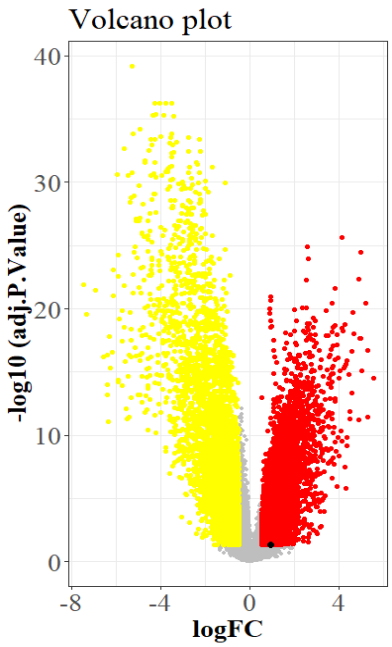
تصویر شماره ۱: تجزیه و تحلیل مؤلف های اصلی (PCA) داده‌های بیان خام ونرمال شده (GSE42568). A) تجزیه و تحلیل PCA مجموعه داده بیان خام. B) تجزیه و تحلیل PCA مجموعه داده بیان نرمال شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

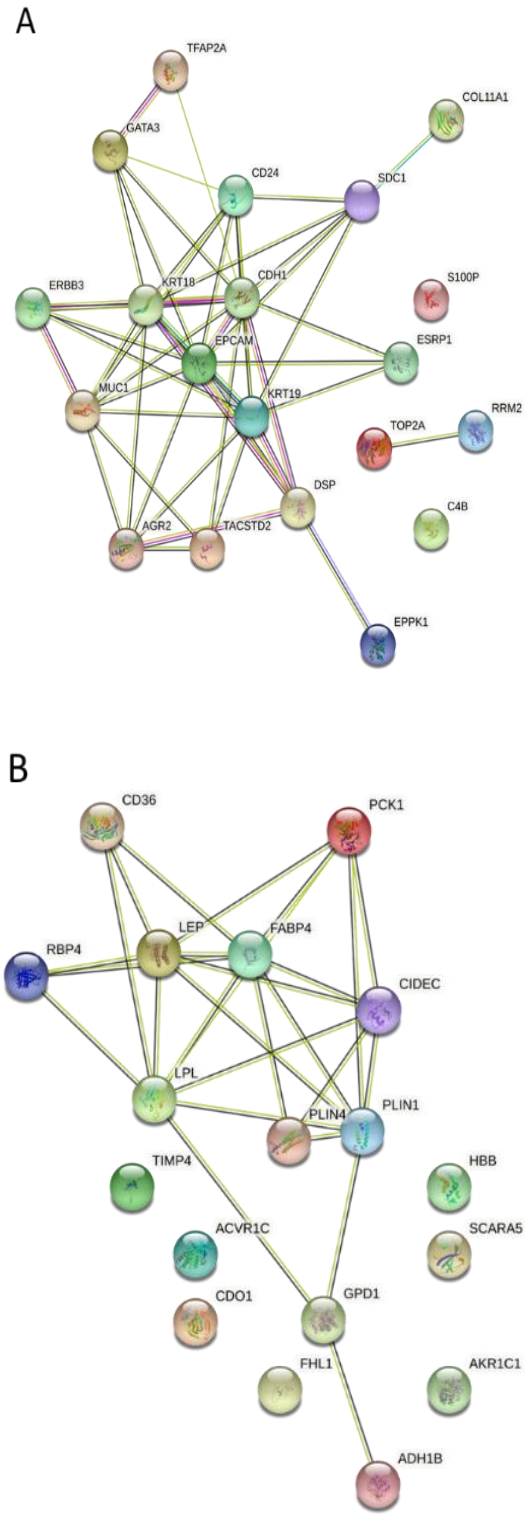
یافته ها

تجزیه و تحلیل داده‌های ریزآرایه

تجزیه و تحلیل PCA برای تعیین نمونه‌های باکیفیت پایین در تصویر شماره ۲ بر اساس مؤلفه‌های اصلی اول و دوم داده‌های تومور و شاهد استفاده شد. با توجه به تجزیه و تحلیل PCA، هیچ نمونه‌ای با کیفیت پایین وجود نداشت. تعداد RNA۲۵ با بیان بالا و پایین در مجموعه داده ریزآرایه GSE42568 در جدول شماره ۲ و ۳ ارائه شده است. بر اساس تجزیه و تحلیل ریزآرایه، LEP کم‌ترین بیان را در این مجموعه داده دارد (adj.P<۰/۰۰۰۱، logFC: -۷/۳۴۳۲۸) و KRT19 بیش‌ترین افزایش بیان را در مجموعه داده ریزآرایه دارد (adj.P<۰/۰۰۰۱، logFC: ۵/۵۱۹۲). ارزیابی سطح بیان *ESR1* نشان می‌دهد که *ESR1* به طورقابل توجهی در تومورها بیان می‌شود (adj.P<۰/۰۰۰۱، logFC: ۰/۹۰۷) (تصویر شماره ۳).



تصویر شماره ۲: نمودارآتش فشان یاز ۵۴۶۷۵ ژن در مجموعه داده ریزآرایه GSE42568. نقطه سیاه نشان دهنده ESR2 به عنوان یک ژن با بیان بالادرنمونه‌های سرطان پستان است. رنگ قرمز نشان دهنده ژن‌هایی است که به طور قابل توجهی تنظیم شده اند و رنگ زرد نشان‌دهنده ژن‌های با بیان کم است



تصویر شماره ۳: تجزیه و تحلیل تعامل پروتئین- پروتئین ژن‌های با افزایش و کاهش بیان در مجموعه داده ریزآرایه GSE42568. الف) آنالیز برهمکنش پروتئین-پروتئین ژن‌های با بیان بالا GSE42568. ب) آنالیز برهمکنش پروتئین-پروتئین ژن‌های با کاهش بیان در نمونه‌های سرطان پستان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

جـــدول شـــماره ۲: ۲۵ ژن برتـــر باکـــاهش بیـــان در GSE42568. LEP بیش‌ترین میزان کاهش بیان را در نمونه‌های سرطان پستان دارد

ژن	logFC	سطح معنی داری	adj.P.Val
LEP	-۳/۳۴۳۲۷۷۶۵۶	2.12E-22	2.95E-20
FABP4	-۷/۲۸۷۰۰۸۱۳۲	5.50E-25	1.14E-22
RBP4	-۶/۹۳۸۵۰۳۹۶۹	1.82E-24	3.49E-22
ADH1B	-۶/۶۰۴۶۹۷۰۵۶	8.48E-19	6.76E-17
ADH1B	-۶/۴۲۷۰۲۸۵۸۵	1.45E-15	6.83E-14
CD36	-۶/۴۲۲۰۲۰۵۸۷	1.77E-16	9.46E-15
LPL	-۶/۴۰۱۸۴۵۶۳	5.74E-19	4.72E-17
FABP4	-۶/۳۴۳۰۰۷۹۶۷	2.42E-13	8.26E-12
HBB	-۶/۳۰۵۱۲۱۲۵۵	1.49E-20	1.55E-18
CD36	-۶/۲۶۸۵۲۸۳۲۴	7.61E-18	5.09E-16
PLIN1	-۶/۱۷۸۴۶۴۴۷۵	3.47E-19	2.97E-17
CIDEC	-۶/۱۳۲۳۳۹۴۷۴	5.14E-24	9.30E-22
TIMP4	-۶/۱۲۲۴۶۴۲۱۸	3.39E-26	8.43E-24
PCK1	-۵/۹۷۶۰۲۹۵۴۳	2.25E-34	2.51E-31
FHL1	-۵/۹۲۵۰۸۳۸۴	1.89E-27	5.77E-25
GPD1	-۵/۹۱۹۹۲۴۲۷۷	1.25E-25	2.81E-23
AKR1C2	-۵/۹۱۳۶۲۸۰۳۵	1.03E-16	5.68E-15
LPL	-۵/۹۰۵۲۴۵۶۷	7.46E-17	4.20E-15
HBB	-۵/۸۶۷۲۸۸۷۸۳	4.39E-22	5.90E-20
PLIN4	-۵/۷۵۵۵۳۲۳۹۳	3.87E-20	3.75E-18
AKR1C1	-۵/۷۳۱۰۶۹۷۲۵	2.32E-16	1.22E-14
HBB	-۵/۷۲۴۸۱۷۴۷۴	9.53E-23	1.43E-20
CDO1	-۵/۶۶۷۹۱۹۸۳۶	7.68E-25	1.56E-22
ACVR1C	-۵/۶۵۸۲۶۲۰۵۴	9.54E-37	2.09E-33
SCARA5	-۵/۶۳۳۲۳۴۹۰۹	2.70E-21	3.11E-19

جـــدول شـــماره ۳: ۲۵ ژن برتـــر بـــا کـــاهش بیـــان در مجموعـــه داده ریزآرایه. KRT19 در نمونه سرطان پستان در مقایسه با نمونه‌های شاهد، بیش‌ترین افزایش بیان را دارد

ژن	logFC	سطح معنی داری	adj.P.Val
KRT19	۵/۵۱۹۱۷۷۸۶	5.74E-17	3.29E-15
COL11A1	۵/۲۹۲۸۵۹۷۸۴	9.91E-14	3.60E-12
EPPK1	۵/۲۵۳۰۰۱۹۶۵	2.40E-19	2.10E-17
EPCAM	۵/۱۷۵۴۷۳۱۵۲	2.34E-23	3.84E-21
EPPK1	۵/۰۱۱۵۴۶۱۸۷	1.19E-17	7.70E-16
DSP	۴/۹۷۰۵۱۶۸۵۱	1.17E-27	3.63E-25
KRT18	۴/۹۶۳۵۹۰۵۸۷	2.19E-20	2.22E-18
CDH1	۴/۹۳۶۸۷۹۶۹۴	2.20E-20	2.23E-18
COL11A1	۴/۸۷۲۱۶۷۵۱	1.64E-13	5.74E-12
ESRP1	۴/۸۵۴۲۹۴۹۴۶	2.01E-25	4.45E-23
TFAP2A	۴/۶۳۶۴۳۵۵۷	8.74E-21	9.41E-19
SDC1	۴/۶۲۷۳۶۷۷۵۲	1.32E-22	1.91E-20
ERBB3	۴/۵۸۳۹۴۹۶۴	2.75E-19	2.39E-17
TACSTD2	۴/۵۷۰۷۴۸۱۸۹	8.70E-16	4.21E-14
MUC1	۴/۴۷۶۳۰۳۰۷۳	1.39E-13	4.92E-12
CD24	۴/۴۵۸۵۳۵۸۹۴	3.15E-14	1.23E-12
TOP2A	۴/۴۳۷۶۴۶۲۶۱	2.77E-17	1.69E-15
GATA3	۴/۳۵۷۰۹۰۴۷۸	5.08E-12	1.40E-10
RRM2	۴/۳۳۱۹۵۹۶۶۱	1.77E-18	1.32E-16
C4B	۴/۳۲۸۱۴۲۰۰۶	2.76E-11	6.85E-10
CD24	۴/۳۰۶۰۴۹۳۷۷	3.29E-18	2.36E-16
AGR2	۴/۲۹۹۵۲۸۳۴۳	1.27E-07	1.60E-06
S100P	۴/۲۶۷۱۸۳۵۰۵	1.85E-09	3.31E-08
SDC1	۴/۲۵۸۹۹۴۲۳	1.40E-21	1.71E-19
	۰/۵۰۰۱۲۰۹۹۴	۰/۰۰۱۲۹۸۰۱۹	۰/۰۰۶۳۷۴۰۹۸

آنالیز بر هم کنش پروتئین-پروتئین برای یافتن ژن‌هایی با بیان افتراقی بالا و پایین

تجزیه و تحلیل بر هم کنش پروتئین توسط STRING برای یافتن DEG های برتر با بر هم کنش قابل توجه انجام شد (تصویر شماره ۴). لیست پروتئین‌های دارای تعامل در جدول شماره ۴ و ۵ ارائه شده است.

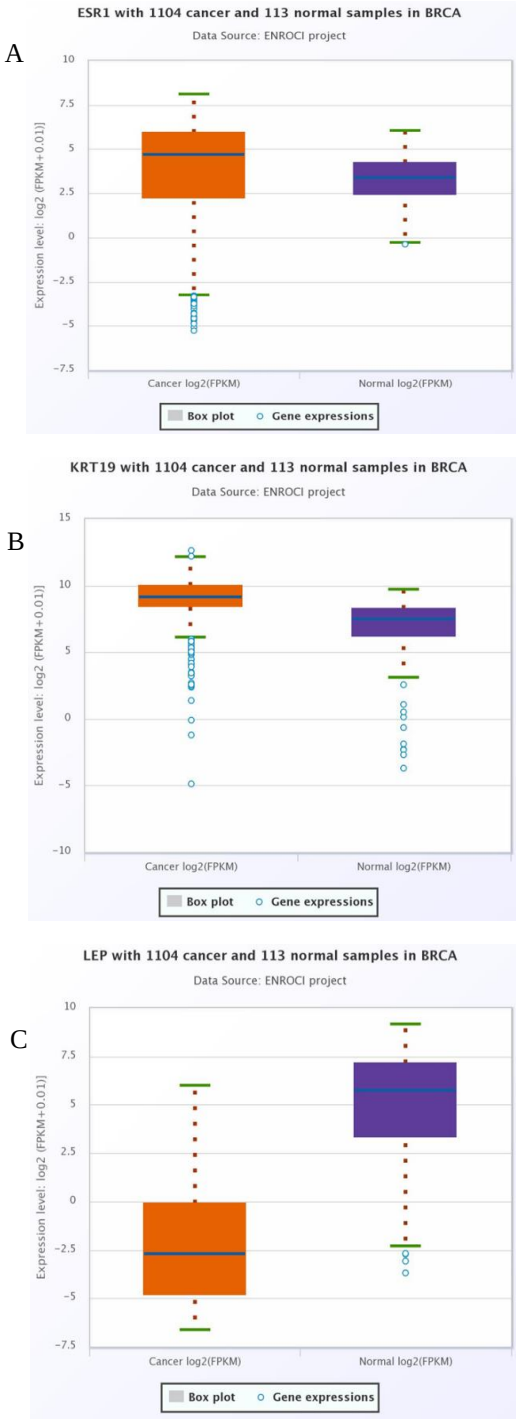
جـدول شـماره ۴: لیست ژن‌های پروتئین‌های با افزایش بیان دارای برهم کنش پروتئینی قابل توجه. درمیان ۲۵ پروتئین با افزایش بیان، ۲۳ پروتئین تعامل قابل توجهی در این مجموعه داده دارند

ژن	logFC	سطح معنی داری	adj.P.Val
KRT19	۵/۵۱۹۱۷۸	5.74E-17	3.29E-15
COL11A1	۵/۲۹۲۸۶	9.91E-14	3.60E-12
EPPK1	۵/۲۵۳۰۰۲	2.40E-19	2.10E-17
EPCAM	۵/۱۷۵۴۷۳	2.34E-23	3.84E-21
EPPK1	۵/۰۱۱۵۴۶	1.19E-17	7.70E-16
DSP	۴/۹۷۰۵۱۷	1.17E-27	3.63E-25
KRT18	۴/۹۶۳۵۹۱	2.19E-20	2.22E-18
CDH1	۴/۹۳۶۸۸	2.20E-20	2.23E-18
COL11A1	۴/۸۷۲۱۶۸	1.64E-13	5.74E-12
ESRP1	۴/۸۵۴۲۹۵	2.01E-25	4.45E-23
TFAP2A	۴/۶۳۶۴۳۶	8.74E-21	9.41E-19
SDC1	۴/۶۲۷۳۶۸	1.32E-22	1.91E-20
ERBB3	۴/۵۸۳۹۵	2.75E-19	2.39E-17
TACSTD2	۴/۵۷۰۷۴۸	8.70E-16	4.21E-14
MUC1	۴/۴۷۶۳۰۳	1.39E-13	4.92E-12
CD24	۴/۴۵۸۵۳۶	3.15E-14	1.23E-12
TOP2A	۴/۴۳۷۶۴۶	2.77E-17	1.69E-15
GATA3	۴/۳۵۷۰۹	5.08E-12	1.40E-10
RRM2	۴/۳۳۱۹۶	1.77E-18	1.32E-16
CD24	۴/۳۰۶۰۴۹	3.29E-18	2.36E-16
AGR2	۴/۲۹۹۵۲۸	1.27E-07	1.60E-06
SDC1	۴/۲۵۸۹۹۴	1.40E-21	1.71E-19

جـــدول شـــماره ۵: ژن پروتئین‌هـــای بـــا کـــاهش بیـــان دارای بـــرهم کـــنش پروتئینـــی قابل‌توجـــه. درمیـــان ۲۵ پـــروتئین دارای افـزایش بیـان، ۱۰ پـروتئین تعامـل قابـل تـوجهی دراین مجموعـه داده دارند

ژن	logFC	سطح معنی داری	adj.P.Val
LEP	-۷/۳۴۳۲۷۷۶۶	2.12E-22	2.95E-20
RBP4	-۶/۹۳۸۵۰۳۹۴	1.82E-24	3.49E-22
ADH1B	-۶/۴۲۷۰۲۸۵۹	1.45E-15	6.83E-14
CD36	-۶/۴۲۲۰۲۰۵۹	1.77E-16	9.46E-15
FABP4	-۶/۳۴۳۰۰۷۹۷	2.42E-13	8.26E-12
CD36	-۶/۲۶۸۵۲۸۳۲	7.61E-18	5.09E-16
PLIN1	-۶/۱۷۸۴۶۴۴۸	3.47E-19	2.97E-17
CIDEC	-۶/۱۳۲۳۳۹۴۷	5.14E-24	9.30E-22
LPL	-۵/۹۰۵۲۴۵۶۷	7.46E-17	4.20E-15
PLIN4	-۵/۷۵۵۵۳۲۳۹	3.87E-20	3.75E-18

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

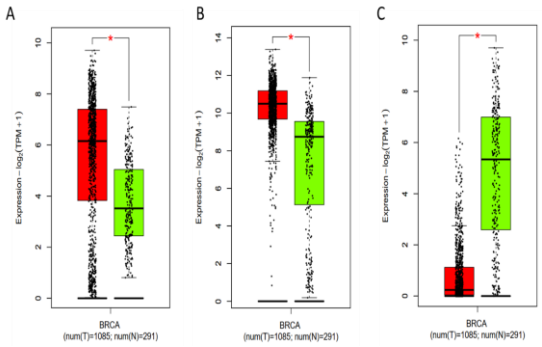


تصویر شماره ۴: تجزیه و تحلیل بیانENCORI ژن‌های ESR1، KRT19 و LEP. بر اساس این تجزیه و تحلیل، ESR1 و KRT19 بیان بالایی دارند و LEP بیان پایینی در نمونه‌های سرطان پستان دارد. A) تجزیه و تحلیل DEG ESR1 نشان داد که ESR1 دارای یک افزایش بیان غیرمعنی داری در نمونه سرطان پستان است. B) تجزیه و تحلیل داده‌های ENCORI نشان داد که KRT19 بیان بالای معنی‌داری در نمونه‌های سرطان پستان دارد. C) LEP بیان پایین قابل توجهی درنمونه‌های سرطان پستان دارد

آنالیز بیان، بقا و بیان همزمان RNA های بابیان بالا و پایین

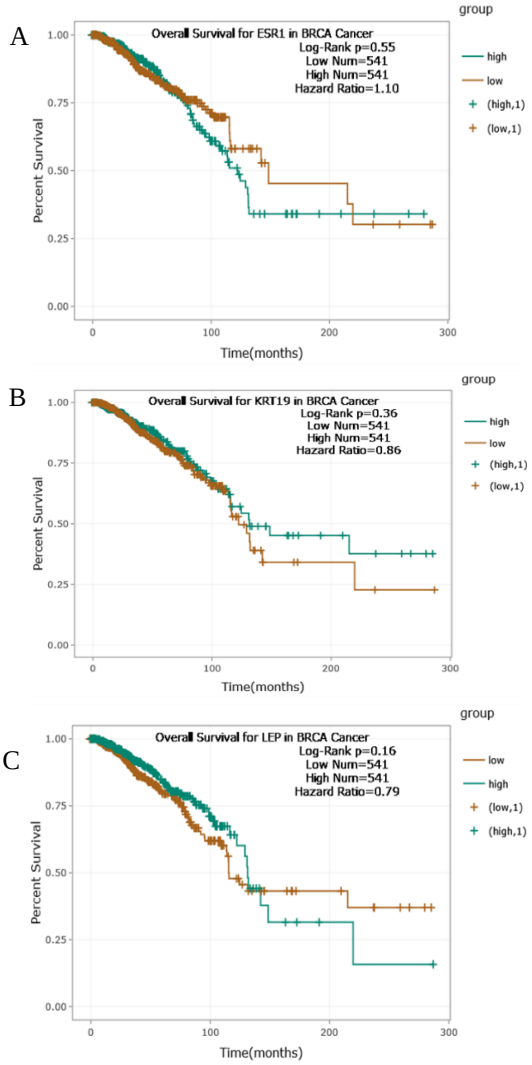
تجزیه و تحلیل بیان توسط GEPIA2 و ENCORI و نرم‌افزارهای آنلاین (براساس مجموعه داده‌های TCGA RNAseq) نشان داد که *ESR1* دارای افزایش بیان غیر معنی‌دار در تومورها است (FC: ۳/۱۴، FDR: ۰/۱۸) (تصویر شماره A۴، A۵). آنالیزهای ذکر شده نشان داد که KRT19 بیان بسیار بالایی در نمونه‌های سرطان پستان دارد (FC: ۳/۴۸، FDR <۰/۰۰۰۱) (تصویر شماره B۵ و B۶). همچنین، مشاهده شد LEP که یک ژن با کاهش بیان معنی‌دار در نمونه‌های سرطان پستان است (تصویر شماره C۵، C۶). تجزیه و تحلیل داده‌های TCGA نشان داد که *ESR1* (log FC: ۷/۰۰، adj.p<۰/۰۰۰۱) و KRT19(log FC: ۷/۸۷، adj. P<۰/۰۰۰۱) بیان بالایی در نمونه‌های سرطان پستان در مقایسه با شاهد دارند.

آنالیز بقا هیچ ارتباط معنی‌داری را بین *ESR1* و میزان بقای بیماران نشان نداد (تصویر شماره A۶، A۷). همچنین، یک همبستگی غیر معنی‌داری بین بیان کم KRT19 (ضریب:۰/۱۵-،HR:۰/۸۶،P:۰/۵۶) و نرخ بقای پایین بیماران (تصویر شماره B۶) وجود دارد. علاوه بر این، همبستگی غیرمعنی‌داری بین بیان بالاتر LEP (ضریب: ۰/۲۳-،HR: ۰/۸۶، P: ۰/۱۶) و نرخ بقای کم‌تر افراد دارای تومور وجود دارد (تصویر شماره C۷، C۸).



تصویر شماره ۵: تجزیه و تحلیل بیان ESR1 (A) GEPIA2، KRT19 (B)، و LEP (C). بر اساس تجزیه و تحلیل ذکر شده، ESR1 و KRT19 دارای بیان بالا و LEPدارای بیان پایین قابل توجهی در نمونه‌های سرطان پستان هستند

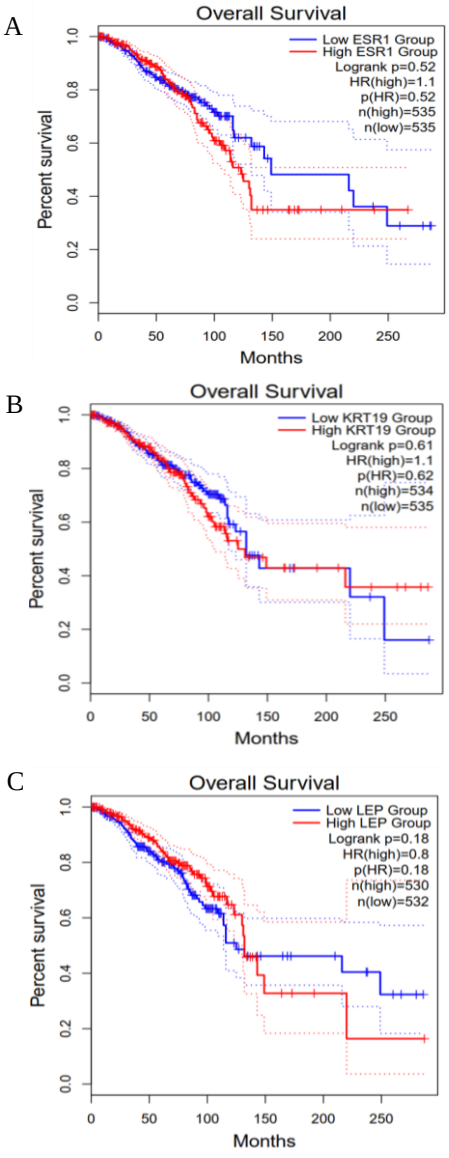
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]



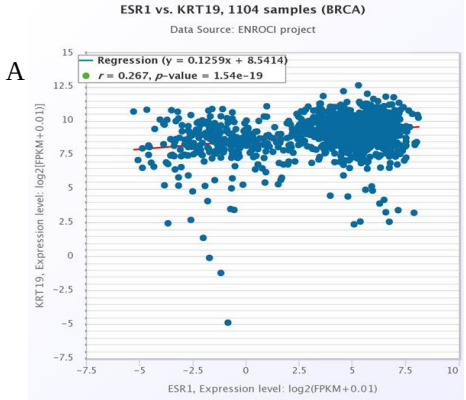
تصویر شماره ۶: تجزیه و تحلیل بقای A) ESR1، B) KRT19، و C) LEP در بیماران سرطان پستان، براساس سطح بیان. براساس تجزیه و تحلیل ذکر شده، بین میزان بالاتر بقای بیماران با بیان بالاتر KRT19 و بیان کم‌تر LEP همبستگی غیرمعنی‌داری وجود دارد.

همبستگی معنی‌دار *ESR1* با *KRT19*

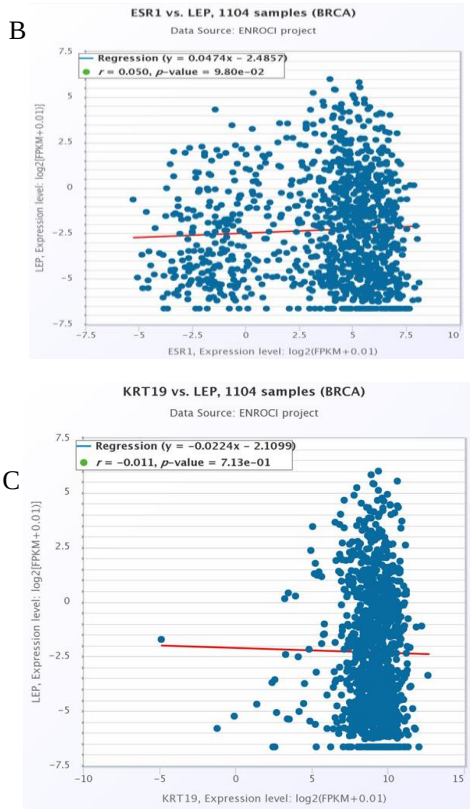
براساس آنالیز همبستگی ENCORI، *ESR1* یک همبستگی مثبت و معنی‌دار با *KRT19* دارد (n:۱۱۰۴، r: ۰/۲۶۷، P<۰/۰۰۰۱، تصویر شماره A۸). هم‌چنین، یک همبستگی مثبت غیر معنی‌دار بین *ESR1* و *LEP* در نمونه‌های سرطان پستان وجود دارد (n:۱۱۰۴، r:۰/۰۵، P: ۹/۸۰E−۰۲، تصویر شماره B۸). در نهایت، یک بیان منفی مشترک غیر قابل توجه بین *LEP* و *KRT19* وجود دارد (n:۱۰۸۵، r:۰/۰۵، P: ۷/۱۳E−۰۱، تصویر شماره C۹).



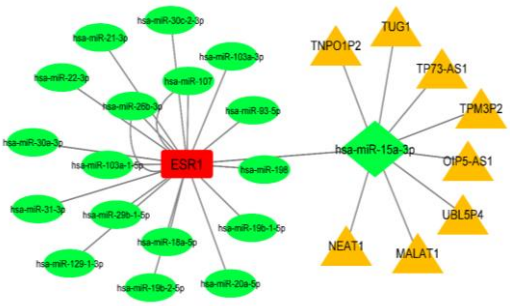
تصویر شماره ۷: تجزیه و تحلیل بقای ESR1، KRT19 و LEP در بیماران سرطان پستان در شکل‌های A تا C نشان داده شده است. باتوجه به داده‌های فوق، یک همبستگی غیرمعنی‌دار بین میزان بقای بیش‌تر بیماران وسطوح بیانKRT19 و LEP وجود دارد.



[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]



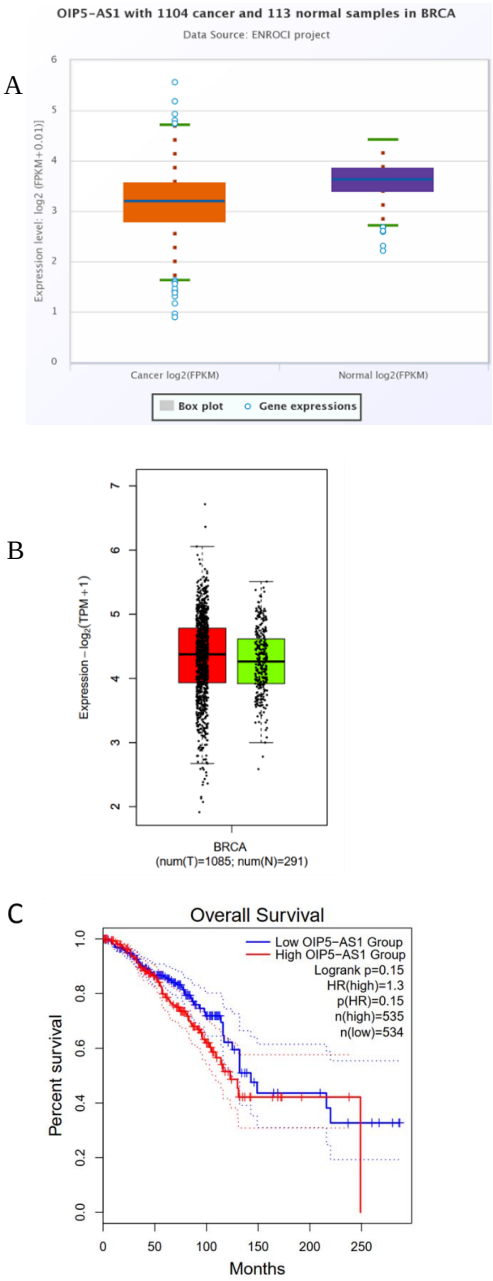
تصویر شماره ۸: آنالیز همبستگیENCORIپیرسون. A) ESR1 و KRT19 در نمونه‌های سرطان پستان همبستگی معنی‌داری دارند. B) بین بیانESR1 و LEP درنمونه‌های سرطان پستان همبستگی معنی‌داری وجود ندارد. C) بین بیانKRT19 و LEP در نمونه‌های سرطان پستان همبستگی معنی‌داری وجود ندارد



تصویر شماره ۹: شبکه تعامل ceRNA ESR1. برهمکنش RNA ESR1 RNA های غیرکدکننده جدیدی رانشان دادکه با ESR1 همبستگی دارند

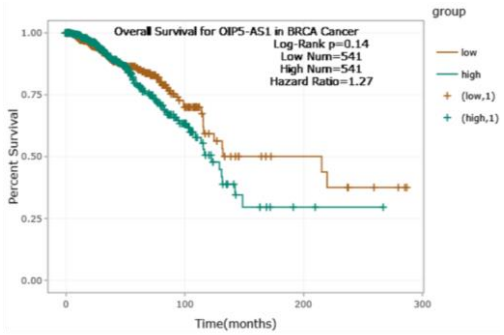
شبکه تعاملی رقابتیRNA درون‌زاد (ceRNA)، تنظیم شده توسط hsa-miR-15a-3p

آنالیز شبکه تعامل miRNA توسط miRWalk 2 انجام شد. تعداد ۲۰ miRNA برتر براساس انرژی اتصال miRNAهـا و *ESR1* انتخاب شدند (امتیاز: ۱). Has-miR-15a-3p قوی‌ترین تعامل را با *ESR1* دارد (امتیاز: ۱، انرژی: ۲۹,۶-،تعداد جفت‌ها: ۱۶،موقعیت: 3′UTR). تجزیه و تحلیل تعامل miRNA-lncRNA (lncBase 3) نشان‌دهنده وجود یک تعامل قوی بین miR-15a-3p و lncRNA OIP5-AS1 بود. بنابراین، OIP5 AS1 سطح بیان *ESR1* را به طور غیر مستقیم در یک مسیر تعامل رقابتی ceRNA تنظیممی کند (تصویر شماره ۱۰، جدول شماره ۶).



[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

D



تصویر شماره ۱۰: بیان وآنالیز بقا OIP5-AS1. A) OIP1-AS1 کاهش معنی داری در سطح بیان در نمونه‌های سرطان پستان دارد. B) OIP5-AS1 افزایش غیرقابل توجهی در سطح بیان در نمونه‌های سرطان پستان دارد. C) بیان OIP5-AS1 با میزان بقای بیماران همبستگی غیر معنی‌داری دارد. D) افزایش بیان OIP5-AS1 با نرخ بقای کم‌تر بیماران مبتلا به سرطان پستان، هم بیان قابل توجهی ندارد

جدول شماره ۶: برهمکنش های ceRNA. Hsa-miR-15a-3p سطح بیان *ESR1* و lncRNA OIP5-AS1 راتنظیم می کند.

miRNA ID	refseqid	نمادژن	اثرژی	تعداد_جفت	موقعیت
hsa-miR-15a-3p			-۲۹/۶	۱۶	3UTR
hsa-miR-18a-5p			-۲۲/۱	۲۱	3UTR
hsa-miR-19b-1-5p			-۲۱/۱	۱۸	3UTR
hsa-miR-19b-2-5p			-۱۷/۳	۱۴	3UTR
hsa-miR-20a-5p			-۱۹/۳	۲۱	3UTR
hsa-miR-21-3p			-۲۰/۳	۱۶	3UTR
hsa-miR-22-3p			-۱۷/۷	۱۵	3UTR
hsa-miR-26b-3p			-۲۴/۵	۲۰	CDS
hsa-miR-26b-3p			-۱۹/۹	۱۷	3UTR
hsa-miR-30a-3p	NM_001328100	ESR1	-۲۰/۶	۲۱	3UTR
hsa-miR-31-3p			-۱۸/۳	۲۰	3UTR
hsa-miR-93-5p			-۱۹/۴	۱۴	3UTR
hsa-miR-29b-1-5p			-۲۴	۲۲	3UTR
hsa-miR-103a-3p			-۲۴/۸	۱۷	CDS
hsa-miR-103a-1-5p			-۲۷/۵	۱۸	3UTR
hsa-miR-107			-۲۴/۷	۱۵	CDS
hsa-miR-107			-۲۳/۳	۱۸	3UTR
hsa-miR-198			-۲۲/۲	۱۷	3UTR
hsa-miR-129-1-3p			-۱۹/۲	۱۱	3UTR
hsa-miR-30c-2-3p			-۲۰/۴	۱۴	3UTR
hsa-miR-15a-3p		OIP5-AS1			
hsa-miR-15a-3p		NEAT1			
hsa-miR-15a-3p		MALAT1			
hsa-miR-15a-3p		UBL5P4			
hsa-miR-15a-3p		TUG1			
hsa-miR-15a-3p		TPM3P2			
hsa-miR-15a-3p		TP73-AS1			
hsa-miR-15a-3p		TNPO1P2			

افزایش قابل توجه OIP5-AS1 در نمونه‌های دارای سرطان پستان

تجزیه و تحلیل داده‌های ENCORIنشان داد که OIP5-AS1 بیان بسیار پایینی در نمونه‌های سرطان پستان دارد (FC:۰/۷۸،FDR<۰/۰۰۰۱، تصویر شماره A۱۰). هم‌چنین آنالیز داده‌های GEPIA2 نشان داد که OIP5-AS1 افزایش بیان غیر معنی داری در نمونه‌های تومور دارد (تصویر شماره B۹). تجزیه و تحلیل داده‌های TCGA هم‌چنین نشان داد که OIP5-AS1 افزایش قابل توجهی در نمونه‌های سرطان پستان دارد (logFC:۷/۲۶، adj. P<۰/۰۰۰۱). براساس تجزیه و تحلیل بقا توسط ENCORI (ضریب: ۲۷/۲۴،HR:۱/۰،P:۰/۱۴، تصویر شماره C۹) و GEPIA2 (HR:۱/۳، P:۰/۱۵ logrank، تصویر شماره D۹) افزایش بیان OIP5-AS1 دارای یک همسویی غیر معنی‌دار با نرخ بقای بیماران سرطان پستان است.

همبستگی مثبت معنی‌دار بیان OIP5-AS1با سطح بیان ESR1 در نمونه‌های سرطان پستان

تجزیه و تحلیل همبستگی ENCORI (r: ۰/۳۰۳، P<۰/۰۰۰۱، تصویر شماره A۱۱) وGEPIA2 (r:۰/۳۲، P< ۰/۰۰۰۱، تصویر شماره B۱۱) نشان داد که lncRNA OIP5-AS1 یک بیان مشترک قابل توجه با *ESR1* دارد.

تنظیم روند تمایز سلول‌های اپی تلیال توسط ژن‌های با افزایش بیان

غنی‌سازی مسیر و تجزیه و تحلیل آنتولوژی ژنی نشان داد که ژن‌های دچار افزایش بیان در مجموعه داده GSE42568 فرآیند اتصال گیرنده کلاس ErbB-3 را در تمایز سلول‌های اپی‌تلیال تنظیم می‌کنند. پروتئین‌های دچار افزایش بیان به طور قابل توجهی در رشته‌های کراتین و کمپلکس فلوتیلین قرار دارند. آن‌ها همچنین در مسیرهای سیگنال دهی زیر نقش دارند: عفونت استافیلوکوکوس اورئوس، سرطان تیروئید، سرطان مثانه، مسیر سیگنال دهی استروژن، و مولکول‌های چسبندگی سلولی (جدول شماره ۷). هم‌چنین، بر اساس تجزیه و تحلیل‌های ذکر شده، ژن‌های با کاهش بیان در مجموعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

داده‌های GSE42568، فعالیت لیپوپروتئین لیپاز را در پاسخ سلولی به فرآیند تحریک ذرات لیپوپروتئین با چگالی کم تنظیم می‌کنند. پروتئین‌های ذکر شده در مسیر سیگنال‌دهی PPAR نقش دارند (جدول شماره ۸).

تجزیه و تحلیل داده‌های RFLP

سرطان پستان به‌عنوان یک بدخیمی وابسته به هورمون در نظر گرفته می‌شود و استروژن مرتبط با گیرنده استروژن می‌تواند منجر به افزایش تکثیر سلول‌های تومور شود.

جدول شماره ۷: غنی‌سازی وآنتولوژیژن (GO) مسیرهای سیگنال دهی ژن‌های با افزایش بیان. فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط، عملکردهای مولکولی، اجزای سلولی، ومسیرهای سیگنال دهی ژن‌های با افزایش بیان

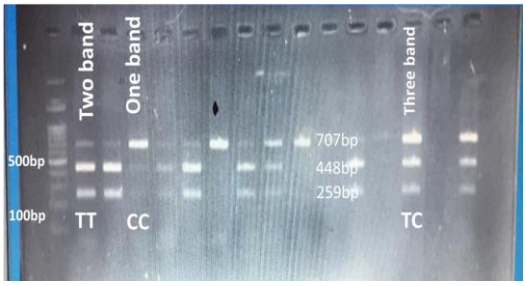
نام فرایند بیولوژیک	سطح معنی داری	Adjusted p-value	Odds Ratio	Combined score
تنظیم سلول‌های اپی تلیال توبول نفرون differentiation (GO:0072182)	۰/۰۰۰۰۲۷۴۴	۰/۰۰۲۵۳۱	۳۵۶/۷	۳۷۴۶/۶
تنظیم منفی رونویسی با اتصال رقابتی به پروموتر (GO:0010944)	۰/۰۰۰۰۳۴۲۸	۰/۰۰۲۵۳۱	۳۱۲/۰۹	۳۲۰۸/۶۳
تنظیم منفی رونویسی با اتصال پروموتر رقابتی (GO:0040013)	۰/۰۰۰۰۵۹۳۲	۰/۰۰۳۰۷۷	۲۲۶/۹۴	۲۲۰۸/۷۳
رشد عصب جمجمه ای(GO:0021545)	۰/۰۰۰۰۵۹۳۲	۰/۰۰۳۰۷۷	۲۲۶/۹۴	۲۲۰۸/۷۳
تنظیم منفی حرکت اجزای سلولی(GO:0051271)	۰/۰۰۰۰۷۹۷۷	۰/۰۰۳۶۷۸	۱۹۲/۰۱	۱۸۱۱/۸۷
نام عملکرد سلولی	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
اتصال گیرنده کلاس ErbB-3 (GO:0043125)	۰/۰۰۴۴۹۲	۰/۰۲۱۴۶	۲۹۳/۷۹	۱۵۸۸/۰۷
اتصالneuregulin(GO:0038132)	۰/۰۰۴۴۹۲	۰/۰۲۱۴۶	۲۹۳/۷۹	۱۵۸۸/۰۷
اتصال پروتئین چسبندگی سلولی دخیل در ارتباط سلولی His cell-Purkinje myocyte (GO:0086083)	۰/۰۰۴۴۹۲	۰/۰۲۱۴۶	۲۹۳/۷۹	۱۵۸۸/۰۷
اتصال کادهرین دخیل در چسبندگی سلولی(GO:0098641)	۰/۰۰۰۱۱۶۱	۰/۰۰۲۷۸۷	۱۵۵/۹۸	۱۴۱۳/۴۵
فعالیت فعال کننده پروتئین تیروزین کیناز (GO:0030296)	۰/۰۰۰۱۲۶۹	۰/۰۰۲۷۸۷	۱۴۶/۸	۱۳۱۳/۹۹
نام اجزای سلولی	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
رشته کراتین(GO:0045095)	۰/۰۰۰۰۷۹۷۷	۰/۰۰۱۰۵۹	۱۹۲/۰۱	۱۸۱۱/۸۷
کمپلکس فلوتینین(GO:0016600)	۰/۰۰۴۴۹۲	۰/۰۲۳۹۶	۲۹۳/۷۹	۱۵۸۸/۰۷
همی دسموزوم(GO:0030056)	۰/۰۰۶۲۸۴	۰/۰۲۷۴۲	۱۹۵/۸۴	۹۹۲/۸۸
فیلامنت بینابینی(GO:0005882)	۰/۰۰۰۰۱۱۶۸	۰/۰۰۰۵۶۰۸	۸۴/۸۳	۹۶۳/۴۴
اسکلت سلولی فیلامنت بینابینی(GO:0045111)	۰/۰۰۰۰۵۵۷۲	۰/۰۰۱۰۵۹	۴۹/۱۴	۴۸۱/۳۲
نام مسیر سیگنالینگKEGG	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
عفونت*Staphylococcus aureus*	۰/۰۰۳۲۵۱	۰/۰۸۹۸۳	۲۶/۷۳	۱۵۳/۱۵
سرطان تیروئید	۰/۰۳۲۸	۰/۰۱۳۵۵	۳۲/۵۹	۱۱۱/۳۸
سرطان مثانه	۰/۰۳۶۲۸	۰/۰۱۳۵۵	۲۹/۳۳	۹۷/۲۶
مسیر سیگنالینگ استروژن	۰/۰۰۶۶۳۳	۰/۰۸۹۸۳	۱۸/۳۸	۹۲/۱۷
مولکول‌های چسبندگی سلولی	۰/۰۰۷۷	۰/۰۸۹۸۳	۱۶/۹۸	۸۲/۶۵

جدول شماره ۸: آنتولوژیژن (GO) و مسیرهای سیگنال دهی ژن‌های با کاهش بیان. فرآیندها وعملکردهای GO مرتبط و مسیرهای سیگنال دهی ژن‌های باکاهش بیان در جدول ارائه شده است

نام فرایند بیولوژیک	سطح معنی داری	Adjusted p-value	Odds Ratio	Combined score
پاسخ سلولی به محرک ذرات(LDL)GO:0071404	۰/۰۰۰۰۱۶۳۳	۰/۰۰۰۷۴۵۹	۴۷۵/۶۹	۵۲۴۳/۱۸
جذب روده ای(GO:0050892)	۰/۰۰۰۰۱۶۳۳	۰/۰۰۰۷۴۵۹	۴۷۵/۶۹	۵۲۴۳/۱۸
تنظیم منفی پاسخ به غذا(GO:0032096)	۰/۰۰۲۲۴۸	۰/۰۱۸۱۲	۶۲۴/۵۹	۳۸۰۸/۵۵
فعالسازی فعالیت پروتئین کیناز(GO:1990051) C	۰/۰۰۲۲۴۸	۰/۰۱۸۱۲	۶۲۴/۵۹	۳۸۰۸/۵۵
تنظیم منفی تکثیر سلول‌های عضله قلب (GO:0060044)	۰/۰۰۲۲۴۸	۰/۰۱۸۱۲	۶۲۴/۵۹	۳۸۰۸/۵۵
نام عملکرد مولکولی	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
فعالیت لیپوپروتئین لیپاز(GO:0004465)	۰/۰۰۲۲۴۸	۰/۰۱۷۲۹	۶۲۴/۵۹	۳۸۰۸/۵۵
اتصال ذرات لیپوپروتئین(GO:0071813)	۰/۰۰۰۰۴۹۴۳	۰/۰۰۱۳۸۴	۲۵۹/۳۴	۲۵۷۱/۳۴
فعالیت الکل دهیدروژناز، وابسته به روی(GO:0004024)	۰/۰۰۳۱۴۶	۰/۰۱۷۲۹	۴۱۶/۳۵	۲۳۹۸/۸۵
اتصال رتینول(GO:0019841)	۰/۰۰۳۱۴۶	۰/۰۱۷۲۹	۴۱۶/۳۵	۲۳۹۸/۸۵
اتصال اسیدهای چرب با زنجیره بلند (GO:0036041)	۰/۰۰۳۱۴۶	۰/۰۱۷۲۹	۴۱۶/۳۵	۲۳۹۸/۸۵
نام اجزای سلولی	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
قطره چربی(GO:0005811)	4.533E-06	۰/۰۰۰۰۹۰۶۵	۱۳۴/۵۷	۱۶۵۵/۸۳
غشای آلفا گرانول پلاکتی (GO:0031092)	۰/۰۰۷۶۲۵	۰/۰۷۶۲۴	۱۵۶/۰۵	۷۶۰/۹۶
غشای مرزی برس(GO:0031526)	۰/۰۱۶۵۳	۰/۰۸۲۶۵	۶۹/۲۹	۲۸۴/۲۶
caveola (GO:0005901)	۰/۰۲۶۶۸	۰/۰۸۸۲۴	۴۲/۲۳	۱۵۳/۰۳
plasma membrane raft (GO:0044853)	۰/۰۳۶۳۱	۰/۰۸۸۲۴	۳۰/۷۳	۱۰۱/۸۸
نامسیر سیگنالینگKEGG	**سطح معنی داری**	**Adjusted p-value**	**Odds Ratio**	**Combined score**
PPAR مسیر سیگنالینگ	7.53E-11	2.11E-09	۳۶۰/۹۱	۸۴۱۲/۷۴
متابولیسم کلسترول	۰/۰۰۰۲۱۸	۰/۰۰۲۴۶۴	۱۱۸/۷۱	۱۰۰۰/۸۱
تنظیم لیپولیز سلول های چربی	۰/۰۰۰۲۶۴	۰/۰۰۲۴۶۴	۱۰۷/۴۸	۸۸۵/۶
Adipocytokineمسیر سیگنالینگ	۰/۰۰۰۴۱۵۷	۰/۰۰۲۹۱	۸۴/۹۶	۶۶۱/۴۸
AMPK مسیر سیگنالینگ	۰/۰۰۱۲۵	۰/۰۰۷۰۰۲	۴۸/۱۲	۳۲۱/۶۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

مطالعه ما نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های TT، TC و CC در گروه شاهد سالم به‌ترتیب ۱۵ درصد (تعداد=۹)، ۶۵ درصد (تعداد=۳۹) و ۲۰ درصد (تعداد=۱۲) بود. هم‌چنین، بیماران مبتلابه سرطان پستان فراوانی ۳۸/۵، ۳۸/۵ و ۲۳ درصد را برای ژنوتیپ‌های TT،TC و CC نشان دادند. شیوع ژنوتیپ‌های مختلف در گروه بیمار و شاهد تفاوت معنی‌داری داشت (P>۰/۰۵). نتایج ما اهمیت ژنوتیپ TC ژن *ESR1* را در سرطان پستان نشان داد (تصویر شماره ۱۲، جدول شماره ۹).



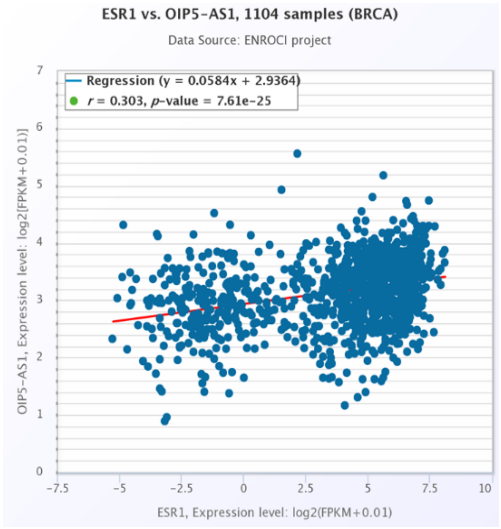
تصویر شماره ۱۲: ارزیابی پلی‌مورفیسم‌های ژنESR1 rs2234693 با استفاده از الکتروفورز ژل آگارز۱/۵درصد

جدول شماره ۹: ژنوتیپ و فراوانی آللی پلی‌مورفیسمESR1 rs2234693 در جمعیت مورد مطالعه. براساس این آنالیز، ژنوتیپ‌ها وآلل‌های rs2234693 دارای فراوانی متفاوتی در نمونه‌های شاهد و موردی هستند

ESR1 rs2234693	تعداد ژنوتیپی (درصد)			تعداد آللی (درصد)	
	TT	TC	CC	T	C
شاهد	(۱۵)۹	(۶۵)۳۹	(۲۰)۱۲	(۴۷/۵)۵۷	(۵۲/۵)۶۳
بیمار	(۳۸/۵)۲۳	(۳۸/۵)۲۳	(۲۳)۱۴	(۵۷/۵)۶۹	(۴۲/۵)۵۱
	χ2= ۱۰/۴۰۸, P= ۰/۰۰۵			χ2= ۱/۶۲۳, P= ۰/۲۰۲	

*تفاوت معنی‌دار P< ۰/۰۵

برای ارزیابی ارتباط هر ژنوتیپ با خطر ابتلا به سرطان پستان از مدل کای اسکوئرور و رگرسیون لجستیک استفاده شد وχ^2-وP به ترتیب ۱۰/۴۰۸ و ۰/۰۰۵ محاسبه شد. تجزیه و تحلیل ما تفاوت قابل توجهی را بین شیوع ژنوتیپ گروه بیمار و شاهد نشان داد. بنابراین، محاسبه مقدار OR برای ارزیابی رابطه بین هر ژنوتیپ و خطر ابتلا به سرطان پستان استفاده شد. با مقایسه ژنوتیپ TT هموزیگوت طبیعی با یافته‌های ما، دریافتیم که ژنوتیپ‌های CC وCC+TC با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط هستند. علاوه بر این، خطر ابتلا به سرطان پستان با ژنوتیپCC در مقایسه با ژنوتیپ TC+CC(۰/۰۰۳) مرتبط بود. هم‌چنین فراوانی آلل‌های C وT در بین گروه‌های سرطان پستان و شاهد تعیین شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان نداد. جداول شماره ۱۰ و ۱۱، شیوع آلل‌ها و ژنوتیپ‌های مختلف وارتباط آن‌ها با سرطان پستان را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱۱: آنالیز بیان مشترکlncRNA OIP5-AS1وESR1. A) یک بیان مشترک مثبت معنی‌داری بینOIP5-AS1 و ESR1 دیده شد. B) بیانOIP5-AS1وESR1 به طور مثبت و معنی‌داری همبستگی دارند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

جدول شماره ۱۰: ارتباط پلی‌مورفیسم‌های ESR1 rs2234693با خطر سرطان پستان

ژنوتیپ	شاهد تعداد (درصد)	بیمار تعداد (درصد)	OR	95% CI	سطح معنی‌داری
هوموزیگوت تیپ وحشی					
TT	۹	۲۳ (۳۸/۵)	۱/۰۰	مرجع	-
TC	۳۹ (۶۵)	۲۳ (۳۸/۵)	۰/۲۳	۰/۰۹۱-۱/۵۸	*۰/۰۰۱
CC	۱۲ (۲۰)	۱۴ (۲۳)	۰/۴۵	۰/۱۵-۱/۳	۰/۱۵۸
TC+CC	۵۱ (۸۵)	۳۷ (۶۱/۵)	۰/۲۸	۰/۱۱-۰/۶۸	*۰/۰۰۵
هوموزیگوت					
CC+TT	۵۱ (۸۵)	۳۷ (۶۱/۵)	۱/۰۰	مرجع	-
TC	۳۹ (۶۵)	۲۳ (۳۸/۵)	۱/۳۳۴	۱/۱۵۹-۱/۷۰۳	*۰/۰۰۳

جدول شماره ۱۱: ارتباط ویژگی های اپیدمیولوژیک جمعیت مورد مطالعه باخطرابتلا به سرطان پستان

ویژگی	بیمار(تعداد=۶۰) تعداد (درصد)	شاهد (تعداد=۶۰) تعداد (درصد)	سطح معنی داری
سن (سال)			
۴۹≤	۲۴ (۴۰)	۴۰ (۶۶)	
۵۰-۵۹	۲۱ (۳۵)	۱۶ (۲۷)	*۰/۰۰۱
۶۰≤	۱۵ (۲۵)	۴ (۷)	
میانگین	۵۲/۵±۸/۷	۴۵/۳±۹/۰	
سابقه خانوادگی سرطان			
بله	۲۲ (۳۶/۷)	۴ (۶/۷)	*۰/۰۰۴
خیر	۳۸ (۶۳/۳)	۵۶ (۹۳/۳)	
استفاده از قرص‌های ضد بارداری			
بله	۳۷ (۶۲)	۲۴ (۴۰)	۰/۰۷
خیر	۲۳ (۳۸)	۳۶ (۶۰)	
شاخص توده بدنی(kg/m^2)			
۲۰-۲۴/۹	۱۴ (۲۳/۳)	۱۶ (۲۶/۶)	
۲۵-۲۹/۹	۲۵ (۴۱/۷)	۲۲ (۳۶/۷)	۰/۲
۳۰≤	۲۱ (۳۵)	۲۲ (۳۶/۷)	
میانگین	۲۵/۷±۴	۲۸/۳±۴	
زایمان			
۰	۰ (۵)	۱۶ (۲۷)	
۱-۲	۲۳ (۳۸/۳)	۳۰ (۵۰)	۰/۲۲
۳-۴	۱۹ (۳۱/۷)	۱۲ (۲۰)	
۵≤	۱۵ (۲۵)	۲ (۳)	
سقط			
بله	۱۸ (۳۰)	۱۴ (۲۳)	۰/۵۶
خیر	۲ (۷۰)	۴۶ (۷۷)	

* : تفاوت معنی‌دار

ارتباط ویژگی‌های اپیدمیولوژیک بیماران با خطر سرطان پستان، ارتباط شاخص توده بدنی (BMI)، استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، زایمان قبلی و سقط جنین و هم‌چنین سابقه سرطان در اعضای خانواده، با خطر ابتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرارگرفت. بر اساس نتایج، هیچ ارتباطی بین مصرف قرص‌های ضدبارداری (P=۰/۰۷)، سابقه سقط قبلی (P=۰/۵)، سابقه زایمان (P=۰/۲۲) و شاخص توده بدنی (P=۰/۲) با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. با این حال، افزایش خطر ابتلا به سرطان در بین بیماران با سابقه سرطان در خانواده مشاهده شد (P=۰/۰۰۴). هم‌چنین بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و گروه شاهد از نظر سن تفاوت معنی‌داری مشاهده شد (P =۰/۰۰۱). نتایج در جدول شماره ۴ ارائه شده است.

بحث

در این مطالعه، سیستم‌های بیوانفورماتیک و مطالعات تجربی به منظور ارزیابی نقش بالقوه *ESR1* (بیان، بقا،بیان مشترک، تعامل وSNP) در توسعه سرطان پستان مورد استفاده قرار گرفت. بر اساس نتایج این مطالعه، *ESR1*یک نشانگر زیستی بالقوه با افزایش بیان در سرطان پستان است که توسط hsa-miR-15a-3p وlncRNA OIP5-AS1در بیماران مبتلا تنظیم می‌شود. OIP5-AS1 یک ncRNA بالقوه و با افزایش بیان دربیماران سرطان پستان است که می‌تواند بیان *ESR1* را به طورغیرمستقیم (دریک مسیر ceRNA) کنترل کند. علاوه براین،OIP5-AS1 بیان مثبت معنی‌داری با *ESR1*در نمونه‌های سرطان پستان دارد. OIP5-AS1 یک lncRNA مهم مرتبط با تومور است که در فرآیندهای سلولی پیچیده‌ای که در طول توسعه تومورهای بدخیم رخ می‌دهند، شرکت می‌کند. به عنوان مثال، تکثیر سلولی و آپوپتوز را در بدخیمی‌های مختلف، مانند آدنوکارسینوم ریه، پستان،گلیوما و هپاتوبلاستوما کنترل می‌کند. همچنین بیان کیناز مرتبط با سیکلین G (GAK)، را که بر میتوز تأثیر می‌گذارد، سرکوب می‌کند(۳۱). قرار گرفتن مزمن در معرض کادمیوم به طور قابل توجهی بیانlncRNA OIP5-AS1 را در سلول‌های سرطان پروستات PC3 وDU145 افزایش داد. رشد سلولی و فروپتوز ناشی از کادمیوم توسط اختلال در تنظیم بیانOIP5-AS1رخ می‌دهد. با نشان دادن مکانیسم‌های درگیر،OIP5-AS1 بیان SLC7A11، که یک نشانگر برای فروپتوز است، را با عمل مهاری miR-128-3p کنترل کرد. با پیشروی فروپتوز،miR-128-3p سبب کاهش زنده ماندن سلولی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

نیـز شـد(۳۲). در قلـب موش‌هـای مبـتلا بـه ایسـکمی میوکارد/آسیب خون‌رسانی(MI/R) وسلول‌هایH9c2 تحت درمان باOGD/R، بیان OIP5-AS1کاهش یافت. بیـان بـیش از حـدOip5-as1 باعـث کـاهش آسـیب میتوکنـدریایی ناشـی از گونـه‌های فعـال اکسـیژن و در نتیجه کاهش آپوپتـوز در موش‌هـایMI/R و سـلول‌های H9c2 در معـرض OGD/R شـد. از طریـق اعمـال یـک نقـش RNA درون‌زاد رقـابتی، Oip5-as1 بـه طـور مکانیکی بیـان miR-29a را کـاهش داد(۳۳). بـر خـلاف miR-216a-5p، کـه دچـار کـاهش شـد، OIP5-AS1وGLO1 به طور قابل توجهی دربافت‌های توموری و رده‌های سلولی بیان شدند. تکثیر، مهـاجرت و تهـاجم سلول‌های سرطان پستان با نـاک‌داونOIP5-AS1 مهـار شد، اگر چه آپوپتوز آن ها تسریع شد(۳۴).

مطالعات قبلی نشان داد کـه بـا مهـار بیـان N–اسـتیل ترانسـفراز ۲،miR-15a-3p از آسـیب کبـدی ناشـی از ایزونیازید محافظـت می‌کنـد(۳۵). miR-15aدر مقاومـت سلول‌های سرطانی غیـر کوچـک ریـه بـه سـیس پلاتـین نقش دارد(۳۶). همچنین، این miRNA می‌تواند آپوپتـوز را در رده‌های سلولی سرطان پستان انسـان القاکنـد(۳۷). همبسـتگی انـواعESR1وESR2 و سـرطان پسـتان و ویژگی‌های مرتبط در جمعیت زنان تونسی، ازجمله ۲۰۷ مورد سرطان پستان و ۲۸۴ فرد سالم، قبلاً مـورد مطالعـه قرارگرفت(۳۸). نتایج آن ها نشان داد کـه فراوانـی آللـی مینـور (MAF) پلـی مورفیسـم هـای تـک نوکلئوتیـدی rs2234693 و rs3798577 ژن ESR1 بـه طـور قابـل توجهی در بیماران مبتلا به سرطان پستان بـالاتر بـود کـه این نتایج مطابق با یافته‌های ما بـود. بـرای روشـن کـردن ارتبـاط تنـوع ژنESR و خطـر ابـتلا بـه سـرطان پسـتان، ارتباط سه پلیمورفیسم تـک نوکلئوتیـدی، rs2234693، rs1801132 و rs2046210 بـا سـرطان پسـتان در یـک مطالعه متاآنالیز، توسط Hu و همکاران(۳۹) بررسـی شـد. آن‌ها نشان دادند کـه بـرای SNP rs2234693، ژنوتیـپ CC در مقایسه با ژنوتیپ‌هـای TC و TTبـا خطـر بـالاتر سـرطان پسـتان همـراه بـود. همچنـین بـرای rs2046210 SNP، خطر ابتلا بـه سـرطان پسـتان بـرای ژنوتیـپ‌هـای AA،GAوGA+GG بیشتر از ژنوتیپ GG گزارش شـد. علاوه براین، هـیچ ارتبـاطی بـین خطـر سـرطان پسـتان و SNP rs1801132 مشاهده نشد. همچنـین گـزارش شـد که ارتباط SNP rs2234693 بـا افـزایش خطـر ابـتلا بـه سرطان پستان به قومیت جمعیت‌ها بستگی دارد. بنابراین، این نتایج با یافته‌های ما مغایرتی نداشت.

در مطالعـه مـورد–شـاهدی دیگـری بـر روی یـک جمعیت چینی، روی ۶۱۴ بیمار سرطان پسـتان، ۴۶۷ فـرد مبتلا به بیمـاری و ۸۷۹ زن سـالم، ارتبـاط خطـر ابـتلا بـه سرطان پستان و شـرایط فیبروکیسـتیک پسـتان بـا *ESR1* (rs2234693) PvuII، (rs9340799)XbaI وپلـی مورفیسـم هـای تکـرار (CAG)n) AR CAG) و تکـرار (GGC)n) GGC) بررسی شد(۴۰). بر اساس یافته‌ها، تنها ژنوتیپ‌هـای (CAG)n) و (GGC)n) AR بـا بیماری‌های پستان مرتبط بودند. گروه ژنوتیپی <(CAG) 24 <(CAG)24/ وقتی (CAG)n) AR به شـش گـروه تقسیم شد و گروه 24 <(CAG)24/ <CAG) به عنـوان مرجع انتخاب شد، با افزایش خطر بیماری فیبروکیستیک پستان (OR:۱/۸،٪۹۵ CI: ۳/۰–۱/۱)مرتبط بـود. عـلاوه بر این، در مقایسه با ژنوتیپ17(GGC)/17(GGC) AR، ژنوتیـپ 14(GGC)/17(GGC) بـا خطـر بیشـتر سـرطان پسـتان (OR:۲/۶، ٪۹۵: CI، ۵/۴–۱/۳) و بیمـاری فیبروکیستیک پستان (OR:۲/۳،۴/۵–۱/۱) مـرتبط بـود. گـزارش شـده اسـت کـه هاپلوتیـپ‌هـای پلی‌مورفیـک *ESR1* بـا افـزایش خطـر ابـتلا بـه سـرطان پسـتان مـرتبط هسـتند(۴۱). ایـن مطالعـه ارتبـاط چهـار SNP ESR1، rs746432، rs2234693، rs9340799، و rs1801132 را با خطر ابتلا به سرطان پستان در بـین ۳۹۳ بیمـار مبـتلا به سرطان پستان و ۷۹۰ فـرد سـالم در ۱۱۸۳ زن قفقـازی بالای ۶۵ سال ارزیـابی کـرد. نتـایج آنـان نشـان دهنـده وجود یک اثر محافظت آللـی بـرای SNP rs9340799 بامیزان OR: ۰/۸۲ بود (CI:٪۹۵، ۱/۰۰–۰/۶۸).همچنین،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

آن ها هیچ ارتباط معنی‌داری بین سایر SNP های *ESR1* وسرطان پستان پیدا نکردند(۴۱). نتایج پژوهش حاضر با نتایج این مطالعه مطابقت داشت. ارتباط چندین عامل اپیدمیولوژیک با خطر ابتلا به سرطان پستان مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که بیماران به طور قابل توجهی مسن‌تر از گروه شاهد بودند که نشان دهنده ارتباط افزایش سن با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان است. همچنین هیچ ارتباطی بین استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی و سرطان پستان مشاهده نشد. مطالعات قبلی هیچ ارتباطی را بین داروهای ضدبارداری خوراکی و خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش نکردند که با یافته‌های ما مطابقت داشت(۴۲). گزارش شده است که هیچ ارتباطی بین خطر ابتلا به سرطان پستان با تعداد زایمان وجود ندارد. با این حال، محققان قبلی دریافتند که افزایش سن مادر در زایمان اول و دوم می‌تواند خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش دهد. هم‌چنین، فاصله زیاد بین زایمان‌ها نیز با افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان مرتبط بود(۴۳). اگرچه ما هیچ ارتباطی بین سابقه زایمان قبلی با خطر ابتلا به سرطان پستان پیدا نکردیم، اما مطالعات بیشتر به منظور تعیین ارتباط تاریخچه زایمان و خطر سرطان با توجه به سن تولد اول و دوم، فواصل زایمان و تعداد زایمان ممکن است مورد نیاز باشد. به طور مشابه، هیچ رابطه‌ای بین سابقه سقط جنین با خطر ابتلا به سرطان پستان مشاهده نشد. مطالعات قبلی فقدان اثرات نامطلوب سقط جنین القایی یا خود به خودی را بر خطر ابتلا به سرطان پستان گزارش کردند که با نتایج ما مطابقت داشت(۴۴). نتایج بحث برانگیزی برای ارتباط بین شاخص توده بدنی (BMI) و خطر ابتلا به سرطان پستان وجود دارد. Zhuو همکاران(۴۵) گزارش کردند که BMI بالاتر می‌تواند با افزایش خطر ابتلا به تومورهای پستان قبل یا بعد از یائسگی مرتبط باشد. درمقابل، برخی از مطالعات نه تنها هیچ اثر نامطلوب BMI بالا بر سرطان پستان پیدا نکردند، بلکه یک اثر محافظتی BMI بالاتر برای سرطان پستان در زنان پیش از یائسگی را گزارش کردند(۴۶). بااین حال، ما هیچ ارتباطی بین BMI و خطر ابتلا به سرطان پستان پیدا نکردیم. این اختلاف می‌تواند با تفاوت جمعیت، سن، قومیت و غیره جمعیت‌های مورد مطالعه مرتبط باشد.

در این مطالعه، ارتباط قابل توجهی بین خطر سرطان پستان و سابقه سرطان در اعضای خانواده بیماران مشاهده شد که نقش عوامل ژنتیکی شناخته شده و ناشناخته را در ایجاد سرطان پستان نشان می‌دهد. د رتوافق با یافته‌های ما،Colditz وهمکاران (۲۰۱۲)(۴۷) دریافتند زنانی که در اعضای خانواده آن‌ها قبل از ۵۰ سالگی سرطان پستان تشخیص داده شده بود، درمعرض خطر بیشتری برای ابتلا به سرطان پستان بودند.

در این مطالعه، ما برای اولین بار یک ceRNA تنظیمی بالقوه جدید (ESR1/miR-15a-3p/OIP5-AS1) را در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان دادیم. هیچ مطالعه قبلی در مورد احتمال بیان هم زمان و تعامل OIP5-AS1 و *ESR1* در بیماران سرطان پستان جود نداشت. هر دو *ESR1* و OIP5-AS1 افزایش قابل توجهی در بیماران داشتند. بنابراین، این مسیر تنظیمی می‌تواند یک هدف درمانی جدید برای درمان سرطان پستان در نظر گرفته شود. توصیه می‌شود که تعامل مستقیم و غیرمستقیم OIP5-AS1،miR-15a-3p، و *ESR1* با یک روش تجربی، به عنوان مثال RIP، سنجش لوسیفراز و غیره، برای یافتن اطلاعات دقیق در مورد فرآیندهای تنظیمی برای سطح بیان *ESR1* ارزیابی شود. هم‌چنین، پیشنهاد می‌شود که سطح بیان OIP5-AS1 و miR-15a-3p با روش‌های تجربی (مانند qRT-PCR) در انواع مختلف سرطان (بافت یا رده‌های سلولی) جمعیت‌های مختلف برای یافتن الگوهای دقیق بیان RNAهای ذکرشده در انواع سرطان انسان ارزیابی شود.

مطالعه ما نشان داد که lncRNA OIP5-AS1 می‌تواند سطح بیان *ESR1* را در یک مسیر ceRNA، به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

عنوان یک lncRNA دارای افزایش بیان،تنظیم کند. دراین مطالعه برای اولین بار بیان مشترک قابل توجهی ازlncRNA OIP5-AS1و *ESR1* نشان داده شده است. علاوه براین، این مطالعه نشان داد که فراوانی SNP ESR1 rs2234693 در بین بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سالم به طور معنی‌داری متفاوت بود و ژنوتیپ‌هایCCوCC+TC با خطر بالاتر ابتلا به سرطان پستان مرتبط بودند. همچنین، بین سابقه سرطان پستان در اعضای خانواده با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباط معنی‌داری مشاهده شد، درحالی که چندین عامل اپیدمیولوژیک از جمله BMI، زایمان و سقط جنین و داروهای ضدبارداری خوراکی با خطر ابتلا به سرطان پستان ارتباطی نداشتند. بااین حال، نتایج این پژوهش به جمعیت مورد مطالعه محدود می‌شود و تحقیقات بیشتر شامل جمعیت‌های بزرگ‌تر با قومیت‌های مختلف برای بررسی ارتباط SNP ESR1 rs2234693 با خطر سرطان پستان مور دنیازاست.

در دسترس بودن داده‌ها

مجموعه داده‌های مورد استفاده و یا تجزیه و تحلیل شده در طول مطالعه جاری در صورت درخواست معقول از نویسنده مسئول در دسترس است.

منافع رقابتی

نویسندگان اعلام می‌کنندکه هیچ منافع رقابتی ندارند.

مشارکت نویسندگان

طراحی مطالعه: AS و MSHL. روش‌شناسی: MSHL; تحلیل و بررسی: MSHL، PMوFA. تهیه پیش نویس اصلی: PM; تدوین: AS; منابع: PMوMSHL. نظارت: AS،FAوMSHL.

سپاسگزاری

تأییدیه اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد: IR.MAZUMS.REC.1397.3228) دریافت شد. از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران از مطالعه حاضر کمال تشکر را داریم.

References

1. Mousavi SM, Gouya MM, Ramazani R, Davanlou M, Hajsadeghi N, Seddighi Z. Cancer incidence and mortality in Iran. Ann Oncol 2009; 20(3): 556-563.
2. Cabanes A, Vidal E, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V, et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980–2007. Ann Oncol 2010; 21 Suppl 3: iii14-20.
3. Wolman I. Berek and Novak's Gynecology 15th Edition: Lippincott Williams and Wilkins, 2012, 1560 pp, Hardcover, Rs. 2659 on www. flipkart. com, ISBN-139788184736106, ISBN-10818473610X. J Obstet Gynaecol India. 2014;64(2):150-151. doi:10.1007/s13224-014-0538-z
4. Jarvandi S, Montazeri A, Harirchi I, Kazemnejad A. Beliefs and behaviours of Iranian teachers toward early detection of breast cancer and breast self-examination. Public Health 2002; 116(4): 245-249.
5. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, Pharoah PDP, Thompson D, Ballinger DG, et al. Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. Nature 2007; 447(7148):1087-U7.
6. Kumar R, Zakharov MN, Khan SH, Miki R, Jang H, Toraldo G, et al. The dynamic structure of the estrogen receptor. J Amino Acids 2011; 2011: 812540.
7. Björnström L, Sjöberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. Mol Endocrinol 2005; 19(4): 833-842.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

8. Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Béliard A, Fournier S, et al. Estradiol and Progesterone Regulate the Proliferation of Human Breast Epithelial Cells 1. Fertil Steril 1998; 69(5): 963-969.
9. Abbasi S, Yaripour H, Rasouli M. Study of estrogen receptor-α A908G (K303R) mutation with breast cancer risk. Iran J Breast Dis 2014; 7(3): 30-42.
10. Roodi N, Bailey LR, Kao WY, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, et al. Estrogen Receptor Gene Analysis in Estrogen Receptor-Positive and Receptor-Negative Primary Breast Cancer. J Nation Cancer Ins 1995; 87(6): 446-451.
11. Vasconcelos A, Medeiros R, Veiga I, Pereira D, Carrilho S, Palmeira C, Azevedo C, Lopes CS. Analysis of Estrogen Receptor Polymorphism in Codon 325 by PCR-SSCP in Breast Cancer: Association With Lymph Node Metastasis. Breast J 2002; 8(4): 226-229.
12. Naeemi S, Ghiam AF, Mojtahedi Z, Dehaghani AS, Amani D, Ghaderi A. Interleukin-18 gene promoter polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 128(1): 5-9.
13. Allahdini M, Kamalidehghan B, Akbari L, Azadfar P, Rahmani A, Ahmadipour F, et al. Prevalence of the rs7903146C>T polymorphism in TCF7L2 gene for prediction of type 2 diabetes risk among Iranians of different ethnicities. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 5835-5841.
14. Yoo SS, Choi JE, Lee WK, Choi YY, Kam S, Kim MJ, et al. Polymorphisms in the CASPASE genes and survival in patients with early-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27(34): 5823-5829.
15. Clarke C, Madden SF, Doolan P, Aherne ST, Joyce H, O'driscoll L, et al. Correlating transcriptional networks to breast cancer survival: a large-scale coexpression analysis. Carcinogen 2013; 34(10): 2300-2308.
16. Davis S, Meltzer PS. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor. Bioinformatics 2007; 23(14): 1846-1847.
17. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. Nucleic Acids Res 2015; 43(7): e47.
18. Dweep H, Sticht C, Pandey P, Gretz N. miRWalk–database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes. J Biomed inform 2011; 44(5): 839-847.
19. Dweep H, Gretz N. miRWalk2. 0: a comprehensive atlas of microRNA-target interactions. Nat Methods 2015; 12(8): 697.
20. Sticht C, De La Torre C, Parveen A, Gretz N. miRWalk: An online resource for prediction of microRNA binding sites. PLoS ONE 2018; 13(10): e0206239.
21. Karagkouni D, Paraskevopoulou MD, Tastsoglou S, Skoufos G, Karavangeli A, Pierros V, Zacharopoulou E, Hatzigeorgiou AG. DIANA-LncBase v3: indexing experimentally supported miRNA targets on non-coding transcripts. Nucleic Acids Res 2020; 48(D1): D101–D110.
22. Otasek D, Morris JH, Bouças J, Pico AR, Demchak B. Cytoscape Automation: empowering workflow-based network analysis. Genome Biology 2019; 20(1).
23. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. Genome Res 2003; 13(11): 2498-2504.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

24. Kanehisa M, Goto S. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. Nucleic Acids Res 2000; 28(1): 27-30.
25. Kanehisa M, Furumichi M, Sato Y, Ishiguro-Watanabe M, Tanabe M. KEGG: integrating viruses and cellular organisms. Nucleic Acids Res 2021; 49(D1): D545-D551.
26. Chen EY, Tan CM, Kou Y, Duan Q, Wang Z, Meirelles GV, et al. Enrichr: interactive and collaborative HTML5 gene list enrichment analysis tool. BMC Bioinformatics 2013; 128(14).
27. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, Fernandez NF, Duan Q, Wang Z, et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. Nucleic acids Res 2016; 44(W1): W90-W97.
28. Jensen LJ, Kuhn M, Stark M, Chaffron S, Creevey C, Muller J, et al. STRING 8—a global view on proteins and their functional interactions in 630 organisms. Nucleic Acids Res 2009; 37(suppl_1): D412-D416.
29. Tang Z, Kang B, Li C, Chen T, Zhang Z. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. Nucleic Acids Res 2019; 47(W1): W556-W560.
30. Wójcik AM. Research Tools for the Functional Genomics of Plant miRNAs During Zygotic and Somatic Embryogenesis. Int J Mol Sci 2020; 21(14): 4969.
31. Li Y, Han X, Feng H, Han J. Long noncoding RNA OIP5-AS1 in cancer. Clin Chim Acta 2019; 499: 75-80.
32. Zhang Y, Guo S, Wang S, Li X, Hou D, Li H, et al. LncRNA OIP5-AS1 inhibits ferroptosis in prostate cancer with long-term cadmium exposure through miR-128-3p/SLC7A11 signaling. Ecotoxicol Environ Saf 2021; 220: 112376.
33. Niu X, Pu S, Ling C, Xu J, Wang J, Sun S, et al. lncRNA Oip5-as1 attenuates myocardial ischaemia/reperfusion injury by sponging miR-29a to activate the SIRT1/AMPK/ PGC1α pathway. Cell Prolif 2020; 53(6): e12818.
34. Wu Z, Liu Y, Wei L, Han M. LncRNA OIP5-AS1 Promotes Breast Cancer Progression by Regulating miR-216a-5p/GLO1. J Surg Res 2021;257:501-510.
35. Li X, Zhang H, Xu L, Jin Y, Luo J, Li C, et al. miR-15a-3p Protects Against Isoniazid-Induced Liver Injury via Suppressing N-Acetyltransferase 2 Expression. Front Mol Biosci 2021; 8:752072.
36. Bozok Çetintaş V, Tetik Vardarl A, Düzgün Z, Tezcanl Kaymaz B, Açıkgöz E, Aktuğ H, et al. miR-15a enhances the anticancer effects of cisplatin in the resistant non-small cell lung cancer cells. Tumor Biol 2016;37(2), 1739-1751.
37. Druz A, Chen YC, Guha R, Betenbaugh M, Martin SE, Shiloach J. Large-scale screening identifies a novel microRNA, miR-15a-3p, which induces apoptosis in human cancer cell lines. RNA Biol 2013; 10(2): 287-300.
38. Ghali RM, Al-Mutawa MA, Al-Ansari AK, Zaied S, Bhiri H, Mahjoub T, et al. Differential association of ESR1 and ESR2 gene variants with the risk of breast cancer and associated features: A case-control study. Gene 2018; 651: 194–199.
39. Hu X, Jiang L, Tang C, Ju Y, Jiu L, Wei Y, et al. Association of three single nucleotide polymorphisms of ESR1 with breast cancer susceptibility: a meta-analysis. J Biomed Res 2017; 31(3), 213-225.
40. Sakoda LC, Blackston CR, Doherty JA, Ray RM, Lin MG, Gao DL, et al. Selected Estrogen Receptor 1 And Androgen Receptor

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

Gene Polymorphisms In Relation To Risk Of Breast Cancer And Fibrocystic Breast Conditions Among Chinese Women. Cancer Epidemiol 2011; 35(1):48-55.

41. Wang J, Higuchi R, Modugno F, Li J, Umblas N, Lee J, et al. Estrogen receptor alpha haplotypes and breast cancer risk in older Caucasian women. Breast Cancer Res Treat 2007; 106(2):273–280.
42. Marchbanks PA, Curtis KM, Mandel MG, Wilson HG, Jeng G, Folger SG, et al. Oral contraceptive formulation and risk of breast cancer. Contraception 2012; 85(4): 342-350.
43. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. Brit J Cancer 2005; 92(1): 167-175.
44. Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Breast cancer risk in relation to abortion: Results from the EPIC study. Int J Cancer 2006; 119(7): 1741–1745.
45. Zhu K, Caulfield J, Hunter S, Roland CL, Payne-Wilks K, Texter L. Body mass index and breast cancer risk in African American women. Annal Epidemiol 2005; 15(2): 123–128.
46. Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, Kang H, Guan H, Zhang S, Dai Z. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose–response meta-analysis. Cancer Manag Res 2018; 10: 143-151.
47. Colditz GA, Kaphingst KA, Hankinson SE, Rosner B. Family history and risk of breast cancer: Nurses' Health Study. Breast Cancer Res Treat 2012; 133(3): 1097-1104.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]