ORIGINAL ARTICLE

Identification of lncRNA LINC02747 as a Novel Potential Biomarker for Breast Cancer

Mandana Kazemi[1],
Maryam Peymani[2],
Mehrdad Behmanesh[3],
Razieh Ghasemi[4]

[1] PhD Student in Biology, Shk.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[2] Professor, Department of Biology, Shk.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[3] Professor, Department of Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,Iran
[4] Assistant professor, Department of Biology, Naghshejahan Higher Education Institute,Isfahan,Iran

(Received December 6, 2025; Accepted April 26, 2026)

Abstract

Background and purpose: Breast cancer (BC) is the leading cause of cancer-related mortality among women worldwide. Consequently, the early identification of breast cancer is crucial for improving patient survival, and biomarkers represent promising tools for achieving this objective. This study aims to identify long non-coding RNAs (lncRNAs) associated with breast cancer as potential prognostic biomarkers, given their significant role in cancer pathogenesis.

Materials and methods: This experimental study analyzed gene expression data from the TCGA database, identified differentially expressed mRNAs, miRNAs, and lncRNAs, and constructed a competing endogenous RNA (ceRNA) network to identify potential biomarkers associated with the diagnosis and prognosis of breast cancer. The expression of the target lncRNA in MCF-7 and HEK293T cell lines was examined to validate the bioinformatics findings.

Results: Analysis of TCGA data revealed that LINC02747 expression, which showed the strongest interactions with other miRNAs and mRNAs identified within the ceRNA network, was upregulated in breast cancer. Furthermore, according to the ceRNA network, hsa-miR-195-5p and ten mRNAs- CCNB1, CCNB2, CCNA2, PLK1, CDC6, CDC20, CDC45, BUB1B, CDT1, and ESPL1- were linked to the aforementioned lncRNA, with decreased microRNA expression and increased mRNA expression. The RT-qPCR analysis validated these bioinformatics findings. ROC analysis indicated that LINC02747 is a highly promising biomarker for breast cancer.

Conclusion: The elevated expression of LINC02747 may function as a molecular biomarker for breast cancer, potentially through sponging hsa-miR-195-5p, thereby enhancing the expression of target mRNAs involved in carcinogenesis.

Keywords: Breast cancer, cell cycle pathway, *LINC02747*, Bioinformatics, TCGA, Biomarker

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (256): 25-41 (Persian).

Corresponding Author: Maryam Peymani - Department of Biology, Shk.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
(E-mail: **:** m.peymani@iau.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۶ اردیبهشت سال ۱۴۰۵ (۱۴۱-۲۵)

شناسایی lncRNA *LINC02747* به عنوان یک نشانگر زیستی جدید بالقوه برای سرطان پستان

ماندانا کاظمی[۱]
مریم پیمانی[۲]
مهرداد بهمنش[۳]
راضیه قاسمی[۴]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پستان علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در میان زنان جهان است. در نتیجه، شناسایی زود هنگام سرطان پستان برای افزایش بقای بیمار مهم است و نشانگرها به عنوان ابزارهای امیدوارکننده برای دستیابی به این هدف می‌باشند. این مطالعه با هدف شناسایی lncRNAهای مرتبط با سرطان پستان به عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی جدید برای این بیماری انجام پذیرفت، زیرا نقش مهمی در پاتولوژی سرطان دارند.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی– آزمایشگاهی، بررسی داده‌های بیان ژن از پایگاه داده TCGA آنالیز گردید، mRNA های با بیان متفاوت، miRNAها و lncRNAها را شناسایی و یک شبکه RNA های درون‌زا رقیب (ceRNA) برای شناسایی نشانگرهای بالقوه مرتبط با تشخیص و پیش آگهی سرطان پستان ایجاد شد. بیان lncRNA هدف در سلول های MCF ۷ و HEK293T برای اعتبارسنجی داده‌های بیوانفورماتیکی بررسی شد.

یافته‌ها: بررسی داده‌های TCGA نشان داد بیان*LINC02747*، که قوی‌ترین تعامل را با سایر miRNAها و mRNAهای شناسایی شده توسط شبکه ceRNA داشت، در سرطان پستان افزایش یافته است. هم‌چنین، طبق شبکه ceRNA، *hsa-miR-195-5p* و ده mRNA شامل *CCNB1*، *CCNB2*، *CCNA2*، *PLK1*، *CDC6*، *CDC20*، *CDC45*، *BUB1B*، *CDT1*و *ESPL1* با lncRNA فوق الذکر مرتبط بودند، که با کاهش بیان microRNA و افزایش بیان mRNA همراه بود. آنالیز RT-qPCR یافته‌های بیوانفورماتیک مطالعه حاضر را تأیید کرد. آنالیز ROC نشان داد که *LINC02747* یک نشانگر امیدوار کننده برای سرطان پستان است.

استنتاج: بیان بالای *LINC02747* ممکن است به عنوان یک نشانگر مولکولی برای سرطان پستان عمل کند، شاید از طریق اسفنج*hsa-miR-195-5p* ، بیان mRNAهای هدف را که در فرآیند سرطان‌زایی مؤثر هستند، افزایش می‌دهد.

واژه های کلیدی: سرطان پستان، بیوانفورماتیک، نشانگرهای زیستی، *LINC02747*، مسیر چرخه سلولی

مولف مسئول: مریم پیمانی شهرکرد: واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران **E-mail:** : m.peymani@iau.ir
۱. دانشجوی دکترای ژنتیک، گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
۲. استاد تمام، گروه زیست شناسی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
۳. استاد تمام، گروه ژنتیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۴. استادیار، اصفهان، موسسه آموزش عالی نقش جهان، دپارتمان زیست شناسی
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۹/۱۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۹/۲۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۲/۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان است که به طور قابل توجهی در میزان بروز سرطان نقش دارد(۱). هر ساله حدود ۱/۲ میلیون زن به سرطان پستان مبتلا می‌شوند(۲). تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که تشخیص زود هنگام سرطان پستان، همراه با درمان مناسب، می‌تواند میزان مرگ و میر طولانی مدت مرتبط با این بیماری را به میزان قابل توجهی کاهش دهد(۳). با وجود تلاش‌های قابل توجه در پیشرفت تکنیک‌های تشخیصی و پیش‌آگهی، درصد قابل توجهی از بیماران در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که منجر به نتایج درمانی نامطلوب می‌شود(۴). با وجود شناسایی عوامل خطر محیطی و ژنتیکی متعدد مرتبط با سرطان پستان، مسیرهای مولکولی دقیق زمینه‌ساز توسعه آن، همچنان مبهم است(۵). RNA های غیر کدکننده (ncRNAs) شامل گروه‌های مختلفی از جمله میکرو RNAها (miRNAs) و RNA های غیر کدکننده بلند (lncRNAs) هستند. به طور خلاصه، فرض می‌شود که miRNA ها و lncRNA ها با سرطان پستان مرتبط هستند(۶). miRNA ها مولکول‌های RNA تک‌رشته‌ای کوتاهی هستند که تقریباً ۲۲ نوکلئوتید دارند. آن‌ها با تنظیم نامطلوب رونوشت‌های mRNA، مانع شدن از شروع و طویل شدن ترجمه mRNA هدف و تخریب یا بی‌ثبات کردن mRNAها، به‌طور قابل توجهی بر فرآیندهای بیولوژیکی تأثیر می‌گذارند(۷). تحقیقات اخیر یافته‌های مهمی را در مورد نقش حیاتی lncRNAها در جنبه‌های مختلف زیست‌شناسی سلولی، از جمله تکثیر سلولی، مرگ، متاستاز و مقاومت به درمان، آشکار کرده است. این مولکول‌ها ممکن است در پیشرفت و تکامل انواع مختلف تومور، از جمله سرطان پستان، نقش داشته باشند(۱۰-۸). lncRNA ها مولکول‌های RNA هستند که توانایی رمزگذاری پروتئین‌ها را ندارند(۱۱). آن‌ها به‌طور فعال در شبکه بیان ژن از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله جداسازی miRNA، اصلاح هیستون و کروماتین و ترجمه پروتئین شرکت می‌کنند(۱۲، ۱۳). داده‌های اخیر نشان می‌دهد که این lncRNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی و اهداف درمانی آینده‌نگر برای تشخیص و درمان این بیماری پیشنهاد شده‌اند(۱۴، ۱۵). lncRNAها به وسیله ی تعامل با mRNAها از طریق رقابت برای microRNAهای رایج، به عنوان RNAهای درون‌زا رقیب (ceRNA) عمل می‌کنند و lncRNAهای متعدد به عنوان تنظیم کننده های اصلی مؤثر بر سطح بیان ژن های هدف متعدد عمل می‌کنند(۱۶). مطالعات متعددی نشان داده‌اند که بیان غیرطبیعی ceRNAها به‌طور پیچیده‌ای با شروع، پیشرفت و پیش‌آگهی بدخیمی‌ها، از جمله سرطان پستان، مرتبط است. شبکه‌های ceRNA می‌توانند نقش mRNAهای کدکننده پروتئین را با RNAهای غیرکدکننده، از جمله miRNAها و lncRNAها، مرتبط کنند(۱۷). پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های با توان عملیاتی بالا، از جمله ریزآرایه و توالی‌یابی نسل بعدی، شناسایی چندین ژن حیاتی مرتبط با سرطان پستان را که ممکن است در شروع و پیشرفت آن نقش داشته باشند، تسهیل کرده است(۱۸). این مطالعه برای شناسایی lncRNA هایی که به عنوان نشانگرهای زیستی حیاتی در سرطان پستان عمل می‌کنند، انجام شد. برای دستیابی به این هدف، در مطالعه حاضر ابتدا lncRNAها، miRNAها و mRNAهای با بیان متفاوت قابل توجه را از اطلس ژنوم سرطان (TCGA) به دست آورده و این تحقیق با هدف شناسایی ژن‌هایی که مسیر چرخه سلولی را تنظیم می‌کنند، با تأکید ویژه بر سرطان پستان انجام شد. در نتیجه، با مقایسه، پیش‌بینی و ادغام RNAهای با بیان متفاوت، یک شبکه ceRNA از lncRNA-miRNA-mRNA برای سرطان پستان ایجاد گردید. در نهایت، برای همسو کردن نتایج با درمان بالینی، یک تجزیه و تحلیل بالینی جامع از lncRNA در شبکه ceRNA انجام گرفت تا نشانگرهای زیستی مرتبط با سرطان پستان را شناسایی گردد. برای اعتبارسنجی نتایج تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک، بیان lncRNA هدف در سلول MCF ۷ به‌عنوان رده سرطانی پستان و سلول HEK293T به‌عنوان رده سالم بررسی شد و برای اولین بار، یک نشانگر زیستی lncRNA جدید برای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

تشخیص بیماری پستان پیشنهاد شد. این مطالعه درک ما از مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی سرطان پستان را افزایش می‌دهد و نشانگرهای زیستی تشخیصی lncRNA، miRNA و mRNA احتمالی را شناسایی می‌کند و در نتیجه به تشخیص زود هنگام، درمان و پیش‌آگهی بیماری کمک می‌کند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، روش گردآوری اطلاعات از نوع مطالعات کتابخانه‌ای و تجربیات آزمایشگاهی است. لازم به ذکر است که تمام کارهای پژوهشی این مطالعه با رعایت کامل اصول اخلاقی (کد اخلاق: IR.IAU.SHK.REC.۰۴۷,۱۴۰۳) انجام گرفته است.

بخش بیوانفورماتیکی

پایگاه داده اطلس ژنوم سرطان (TCGA) (http://cancergenome.nih.gov/) برای شناسایی mRNAها، miRNAها و lncRNAهای مرتبط با توسعه و آسیب شناسی سرطان پستان به کار گرفته شد. داده‌های خام رونوشت برداری سرطان پستان (TCGA-BRCA) در قالب STAR-Counts از طریق بسته TCGAbiolinks به‌دست آمد. ژن هایی با تعداد در میلیون (CPM) کم‌تر از ۱۰ در حداقل ۷۰ درصد نمونه‌ها به دلیل بیان ناچیز، با استفاده از بسته edgeR حذف شدند. متعاقباً، داده‌ها با استفاده از روش TMM (edgeR) نرمال‌سازی و تجزیه و تحلیل بیان افتراقی با بسته limma انجام شد. ماتریس بیان حاصل برای تمام تجزیه و تحلیل‌های بعدی، شامل ۱۱۱۸ نمونه تومور و ۱۱۳ نمونه طبیعی برای mRNAها و lncRNAها، و هم‌چنین ۱۱۰۳ نمونه تومور و ۱۰۴ نمونه طبیعی برای miRNAها، به دلیل در دسترس بودن داده‌های توالی‌یابی miRNA، مورد استفاده قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌های RNA-Seq با استفاده از نرم‌افزار R (نسخه ۴,۳,۱) انجام شد. علاوه بر این، آخرین داده‌های بالینی برای همه نمونه‌ها به دست آمد و در مطالعه ادغام شد. همه تجزیه و تحلیل‌ها مطابق با دستورالعمل‌های انتشار TCGA و با استفاده از داده‌های دسترسی آزاد انجام شد که نیازی به تأیید اخلاقی نداشتند(۱۹). یک نقشه حرارتی با استفاده از تابع ۲ heatmap از بسته gplots (نسخه ۳,۱,۳)، با خوشه‌بندی سلسله مراتبی بر اساس فاصله اقلیدسی، ایجاد شد.

شناسایی mRNAها، miRNAها و lncRNA های با بیان متفاوت

ماتریس بیان نرمال شده برای شناسایی mRNA ها، miRNAها و lncRNAهایی که تغییرات بیان قابل توجهی را در نمونه‌های سرطان پستان در مقایسه با نمونه‌های نرمال نشان دادند، استفاده شد. یک رویکرد مدل خطی برای ارزیابی تفاوت‌های بیان در بین گروه ها به کار گرفته شد و معیارهای $|logFC| > ۱$، $|logFC| - \leq ۱$ و $FDR < ۰/۰۱$ برای انتخاب ژن‌ها اعمال شد. فهرست ژن‌ها و داده‌ها برای mRNAها و lncRNAها با ابزار BioMart به دست آمد. علاوه بر این، تغییرات بیان با استفاده از بسته Enhanced Volcano ۱/۱۸ از طریق یک نمودار آتشفشانی نشان داده شد.

تحلیل مسیر و عملکرد ژن‌ها

همه DEGs های معنی‌دار با $logFC > ۱$ یا $logFC - \leq ۱$ برای شناسایی عملکرد (GO) و تحلیل مسیر ژن‌ها (KEGG) برای بررسی عملکردهای بیولوژیکی مرتبط استفاده شد. پایگاه داده هستی‌شناسی ژن (GO) به سه دسته خاص، عملکرد مولکولی (MF)، جزء سلولی (CC) و فرآیند بیولوژیکی (BP) تقسیم می‌شود(۲۰). پایگاه داده KEGG دسترسی جامعی به اطلاعات مربوط به فعالیت‌های ژن در چندین مسیر بیولوژیکی فراهم می‌کند(۲۱). این مطالعه از بسته‌های ClusterProfiler 4.2.0، DOSE 3.20 و org.Hs.eg.db 3.14.0 در زبان برنامه‌نویسی R برای انجام تحلیل‌های غنی‌سازی GO و KEGG mRNAها

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

استفاده کرد. معیار تعیین اهمیت آماری، مقدار FDR کم‌تر از ۰/۰۵ تعیین شد. ژن‌های مسیر چرخه سلولی برای بررسی برهمکنش‌های ژنی انتخاب شد.

تحلیل شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین (PPI)

پایگاه داده STRING (http://string-db.org/) برای تحلیل و پیش‌بینی برهمکنش های بین ژن‌های مسیر چرخه سلولی از طریق پروتئین‌های مربوطه مورد استفاده قرار گرفت. این پایگاه داده به عنوان یک منبع قابل اعتماد برای روشن کردن روابط بین پروتئین‌های شناسایی شده و پیش‌بینی شده عمل می‌کند(۲۲). برنامه Cytoscape (http://www.cytoscape.org/)، یک پلتفرم نرم‌افزاری متن‌باز برای تجسم آنلاین، برای ساخت یک شبکه PPI برای ژن‌های مرتبط با مسیر چرخه سلولی مورد استفاده قرار گرفت. الگوریتم Degree در افزونه Cytoscape به نام cytoHubba برای ارزیابی اتصال ژن‌های هاب شناسایی در شبکه PPI مورد استفاده قرار گرفت.

ساخت شبکه ceRNA

ژن های هاب درون شبکه PPI برای ایجاد شبکه ceRNA مورد استفاده قرار گرفتند. شبکه ceRNA با پیش‌بینی miRNA های مرتبط با ۱۰ ژن هاب با بسته Multi MRI در R ایجاد شد که چهار پایگاه داده، MiRTarBase، MRIDB، TargetScasn و پایگاه داده ادغام می‌کند(۲۳). فقط جفت های miRNA-mRNA که توسط چهار پایگاه داده تأیید شده بودند، انتخاب شدند. علاوه بر این، از پایگاه داده (/LncBase) ۳ DIANA-LncBase v برای بررسی تعاملات miRNA-lncRNA استفاده شد. معیارهای انتخاب شامل نوع اعتبارسنجی = مستقیم، سطح اطمینان miRNA = بالا و گونه = انسان بود. در نتیجه، زوج های miRNA-mRNA و miRNA-lncRNA بر اساس تفاوت‌های بیانشان در سرطان پستان، با رعایت معیارهای $|\log FC| \leq -1$ و $|\log FC| > 1$ و FDR <۰/۰۱ از تجزیه و تحلیل های قبلی، انتخاب شدند. در نهایت، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار Cytoscape 3.7.2 برای نشان دادن شبکه ceRNA به تصویر کشیده شدند.

قدرت تشخیصی ژن‌ها

به‌منظور بررسی اختصاصیت و حساسیت هر یک از ژن‌های مورد نظر در این مطالعه، از آزمون ROC برای ترسیم ROC curve استفاده شد. تعیین یک نشانگر به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص سرطان پستان با استفاده از مقادیر مساحت زیر منحنی (AUC) با معیارهای زیر تعیین شد: مقادیر AUC از ۰/۹ تا ۱ به عنوان عالی (A)، ۰/۸ تا ۰/۹ به عنوان خوب (B)، ۰/۷ تا ۰/۸ به عنوان متوسط (C) و ۰/۶ تا ۰/۷ به عنوان ضعیف (D) طبقه‌بندی شدند، در حالی که مقادیر بین ۰/۵ تا ۰/۶ به عنوان شکست (F) در نظر گرفته می‌شوند(۲۴). تحلیل منحنی ROC بر روی داده‌های TCGA به صورت binary classification و توسط نرم افزار GraphPad Prism v10 انجام شد تا توانایی mRNAهای انتخاب شده، lncRNA و miRNA مورد مطالعه برای تمایز نمونه‌های سرطانی از طبیعی ارزیابی و نشانگرهای زیستی بالقوه شناسایی شوند.

استخراج RNA، سنتز cDNA و Real-time polymerase chain reaction (Real Time PCR)

رده سلولی MCF ۷ به عنوان رده سرطان پستان و رده سلولی HEK293T به عنوان رده نرمال برای بررسی بیان *LINC02747* استفاده شد. منبع این رده‌های سلولی، انستیتو پاستور ایران بود. فرآیند تکثیر سلولی با استفاده از محیط کشت اصلاح شده‌ی DMEM که با سرم جنین گاوی (FBS, Gibco, USA)، استرپتومایسین (Gibco, USA)، و پنی‌سیلین (Gibco, USA)، غنی شده بود، انجام شد. استخراج RNA با استفاده از معرف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

(Invitrogen) TRIzol انجام شد. پس از آن، سنتز cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (YTA) انجام شد و RT-qPCR با استفاده از کیت SYBR (YTA) green master-mix و Rotor-gene 6000 انجام شد. ژن *B actin* به عنوان ژن مرجع برای نرمال‌سازی سطوح بیان عمل کرد. هر واکنش سه بار انجام شد تا دقت تضمین شود. نتایج با استفاده از روش $2^{-\Delta ct}$، یک تکنیک تجزیه و تحلیل کمی پرکاربرد برای تحقیقات بیان ژن، بررسی شدند. پرایمرهای اختصاصی برای همه ایزوفرم‌های *LINC02747* lncRNA و ژن *B actin* با استفاده از نرم‌افزار Oligo 7، بر اساس توالی‌های ژنی از NCBI، ایجاد شدند. جدول شماره ۱، توالی آغازگرهای مورد استفاده در این مطالعه را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: توالی آغازگرهای مورد استفاده در این مطالعه

Gene name	Sequence (5′–3′)	Product size (bp)
***LINC02747* - F**	TCAGATGAGAAGAGGCAGAG	104
***LINC02747* - R**	CCCAGATACATCGCATGCAC	
***B-actin* - F**	GCACAGAGCCTCGCCTTTG	63
***B-actin* - R**	ATCCATGGTGAGCTGGCG	

آنالیزهای آماری

تمام آماده‌سازی‌ها و تحلیل داده‌ها با استفاده از زبان برنامه‌نویسی R (نسخه ۴,۳,۱) انجام شد. از FDR برای تعیین درجه اهمیت استفاده شد، به‌طوری که آستانه FDR کم‌تر از ۰/۰۱ برای همه تحلیل‌ها معنی‌دار تلقی شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (SD) بیان شدند. تحلیل آماری و پردازش منحنی داده‌های آزمایشگاهی با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه ۱۰ (نرم‌افزار GraphPad، سن دیگو، کالیفرنیا) انجام شد. تفاوت‌های آماری بین گروه‌ها با استفاده از آزمون‌های t-student یا Mann-Whitney U، بسته به شرایط داده‌ها، ارزیابی شد. آزمایش‌ها سه بار تکرار انجام شد و مقادیر p کم‌تر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

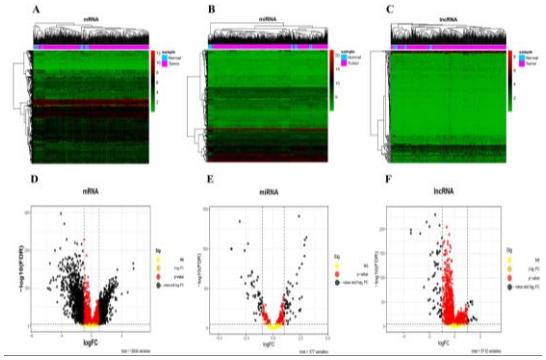
تجزیه و تحلیل داده‌های مربوط به TCGA و تجزیه و تحلیل بیان افتراقی

پروفایل‌های بیان mRNA، miRNA و lncRNA در نمونه‌های سرطان پستان و نمونه‌های طبیعی به‌دست آمده از TCGA بررسی شدند. از بسته limma برای استخراج و تجزیه و تحلیل داده‌ها برای بیان افتراقی استفاده شد. با استفاده از تغییر لگاریتمی بر اساس افزایش بیان (logFC >۱) یا کاهش بیان (logFC ≤ -۱) و FDR < ۰/۰۱ تنظیم شده به عنوان معیار معنی‌داری، در مجموع ۱۹۵۲ mRNA با بیان افتراقی شناسایی شد که شامل ۷۵۳ mRNA با بیان افزایشی و ۱۱۹۹ mRNA با بیان کاهشی بود. هم‌چنین، ۷۶ lncRNA با بیان افتراقی و ۱۰۲ miRNA با بیان افتراقی کشف شد که به ترتیب شامل ۱۷ lncRNA با بیان افزایشی و ۵۹ lncRNA با بیان کاهشی و هم‌چنین ۵۲ miRNA با بیان افزایشی و ۵۰ miRNA با بیان کاهشی بود. تصویر شماره ۱، A، B، C، D، E، F تجزیه و تحلیل خوشه‌ای نقشه‌های حرارتی RNA و نمودارهای آتشفشان را نشان می‌دهند.

تجزیه و تحلیل عملکردی ژن ها

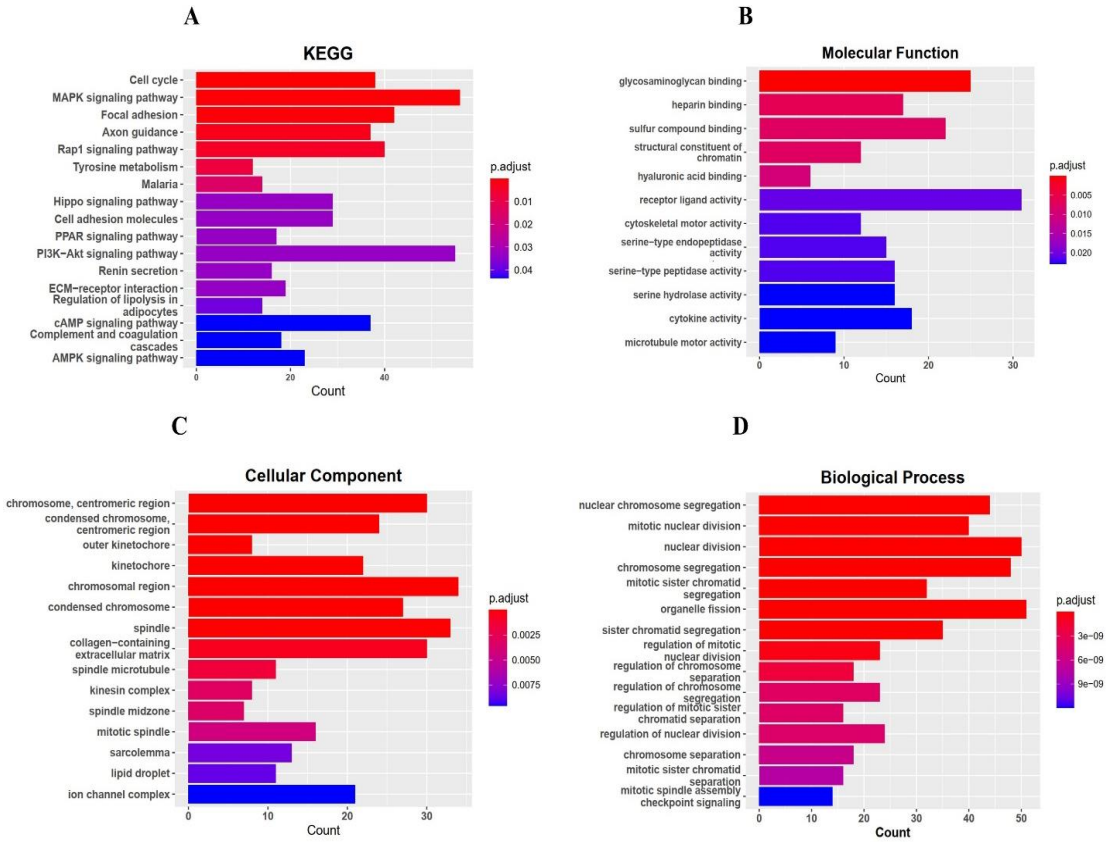
در ابتدا، مطالعات مسیر KEGG برای پیش‌بینی فعالیت‌های بیولوژیکی همه Mrnaهای معنی دار با بیان متفاوت (DEmRNAها) انجام شد. آنالیز KEGG نشان داد که این ژن‌ها به طور قابل توجهی در مسیرهای متعدد، از جمله چرخه سلولی، مسیر سیگنالینگ MAPK، چسبندگی کانونی، هدایت آکسون، مسیر سیگنالینگ Rap ۱ غنی شده‌اند (تصویر شماره ۲، A). علاوه بر این، این ژن‌ها عملکردهای مولکولی قابل توجهی مربوط به اتصال گلیکوزآمینوگلیکان، اتصال هپارین، اتصال ترکیبات گوگردی، اجزای ساختاری کروماتین، اتصال اسید هیالورونیک را نشان دادند (تصویر شماره ۲، B).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]



تصویر شماره ۱: نقشه‌های حرارتی، بیان متفاوت (A) mRNA ها، (B) miRNA ها و (C) lncRNA ها بین نمونه‌های طبیعی و سرطان پستان را نشان می‌دهند. محور افقی، تحلیل خوشه‌ای هر نمونه را نشان می‌دهد که رنگ آبی نشان دهنده بافت طبیعی و رنگ صورتی نشان‌دهنده نمونه‌های تومور است. محور عمودی، تحلیل خوشه‌ای mRNA ها، miRNA ها و lncRNA ها را نشان می‌دهد که بلوک‌های سبز و قرمز به ترتیب نشان دهنده بیان نسبتاً کم و زیاد هستند. نمودار های آتشفشانی، بیان متفاوت (D) mRNA ها، (E) miRNAها و (F) lncRNAهای مرتبط با سرطان پستان را نشان می‌دهند. نقاط سیاه به ترتیب نشان دهنده mRNA ها، miRNA ها و lncRNA های با بیان کم و زیاد هستند که در آن‌ها log2FC ≥ ۱ ، log2FC ≤ - ۱ و مقدار FDR تنظیم شده < ۰/۰۱ است

آن‌ها در اجزای سلولی، از جمله نواحی کروموزومی، نواحی سانترومری، کینتوکورها، کروموزوم‌های متراکم، نواحی سانترومری و دوک‌های تقسیم شناسایی شدند (تصویر شماره ۲، C). این ژن ها با چندین فرآیند بیولوژیکی مانند جداسازی کروموزوم هسته‌ای، تقسیم هسته‌ای میتوزی، تقسیم هسته‌ای، جداسازی کروموزومی، جداسازی کروماتیدهای خواهری میتوزی مرتبط بودند (تصویر شماره ۲، D). همان‌طور که در جدول شماره ۲ فهرست شده‌اند، در این مطالعه در مجموع ۳۸ ژن مرتبط با مسیر چرخه سلولی را برای بررسی بیش‌تر انتخاب گردید.



تصویر شماره ۲: تحلیل غنی‌سازی KEGG و GO از ژن‌های معنی دار، (A) KEGG، (B) GO: عملکرد مولکولی(MF)، (C) جزء سلولی (CC)، (D) فرآیند بیولوژیکی (BP)

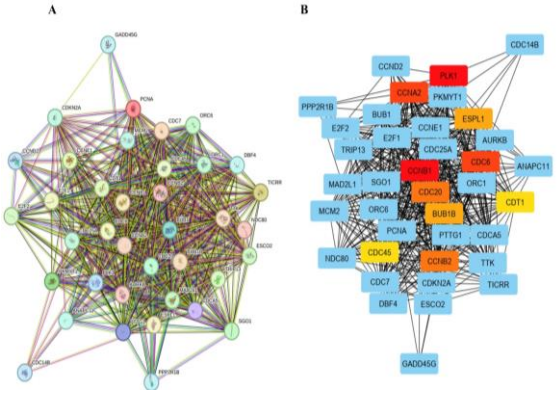
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

جدول شماره ۲: ژن‌های مرتبط با مسیر چرخه سلولی

Gene ID	*p*.adjust	Count
PCNA, CDC7, TICRR, CCNE1, PKMYT1, CDC20, BUB1, PLK1, PTTG1, CDCA5, CCNB2, NDC80, AURKB, CCNA2, BUB1B, TTK, CCNB1, CDC6, ESPL1, E2F1, CDC45, CDT1, TRIP13, ESCO2, E2F2, MAD2L1, SGO1, ORC6, ORC1, CDC25A, CDKN2A, MCM2, ANAPC11, DBF4, GADD45G, PPP2R1B, CCND2, CDC14B	3.48E-67	38

تحلیل شبکه PPI و شناسایی ژن های هاب

در این مطالعه ۳۸ ژن مرتبط با چرخه سلولی برای تحلیل برهمکنش‌های پروتئین-پروتئین به پایگاه داده STRING ارسال شدند (تصویر شماره ۳، A). همبستگی بین DEG های شناسایی شده در مسیر چرخه سلولی سرطان پستان با تحلیل شبکه PPI با استفاده از Cytoscape، بیش‌تر ارزیابی شد. این تحلیل ۱۰ ژن هاب را که با استفاده از افزونه Cytohubba ارتباط قوی نشان می‌دادند، شناسایی کرد (تصویر شماره ۳، B).



تصویر شماره ۳: (A) پایگاه داده STRING شبکه تعامل پروتئین-پروتئین (PPI)را می‌سازد. (B) الگوریتم Degree در افزونه cytoHubba Cytoscape برای شناسایی ژن‌های هاب در فرآیند ساخت شبکه PPI به کار گرفته شد.

ژن‌های هاب شناسایی شده عبارتند از *CCNB1*، *PLK1*، *CCNA2*، *CDC6*، *CCNB2*، *CDC20*، *ESPL1*، *BUB1B*، *CDC45* و *CDT1* که نشان دهنده نقش حیاتی آن‌ها در پیشرفت سرطان پستان است (E -۶۷ P =۳/۴۸). سطح ارتباط، معیار انتخاب این ۱۰ ژن هاب بود (جدول شماره ۳).

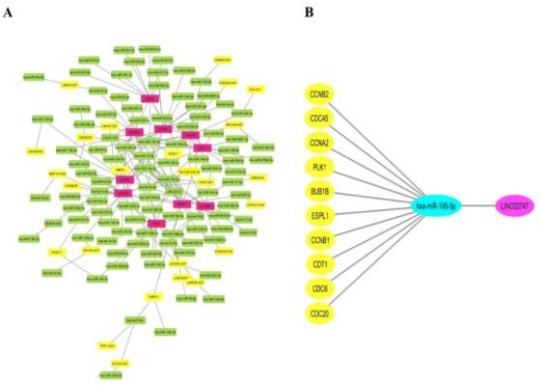
جدول شماره ۳: ۱۰ هاب ژن براساس سطح ارتباط

Rank	Name	Score
1	CCNB1	36
2	PLK1	36
3	CCNA2	35
3	CDC6	35
5	CCNB2	34
5	CDC20	34
7	ESPL1	33
7	BUB1B	33
9	CDC45	32
9	CDT1	32

ساخت شبکه تنظیمی mRNA-miRNA-lncRNA در سرطان پستان

یک شبکه ceRNA از mRNA-miRNA-lncRNA برای بیماران مبتلا به سرطان پستان بر اساس پیش‌بینی‌ها و اعتبارسنجی‌های قبلی ساخته شد. این شبکه شامل ۱۲۷ lncRNA، ۹۹ miRNA و ۱۰ mRNA هاب بود که از طریق Cytoscape ادغام شدند. نتایج بر یک lncRNAی خاص، *LINC02747*، تأکید داشت که بیش‌ترین تعداد تعامل را با سایر miRNA ها و Mrnaهای شناسایی شده داشت (تصویر شماره ۴، A). علاوه بر این، *hsa-mir-195-5p* به عنوان miRNA متصل به lncRNA فوق‌الذکر (*LINC02747*) و در مجموع ۱۰ mRNAی هاب، یعنی *CDT1*، *CDC6*، *CDC20*، *CDC45*، *PLK1*، *ESPL1*، *CCNB1*، *CCNB2*، *CCNA2* و *BUB1B* شناسایی شد. تجزیه و تحلیل نشان داد که سطح بیان *hsa-miR-195-5p* در نمونه‌های توموری در مقایسه با نمونه‌های طبیعی کاهش یافته است، در حالی که سطح بیان *LINC02747* lncRNA و ۱۰ mRNAی هاب افزایش یافته است. یک زیرشبکه جدید از mRNA-miRNA-lncRNA که به طور قابل توجهی با پیش‌آگهی سرطان پستان مرتبط است، کشف شد. این زیر شبکه ممکن است کشف نشانگرهای زیستی تشخیصی آینده‌نگر یا اهداف درمانی برای سرطان پستان را تسهیل کند (تصویر شماره ۴، B).

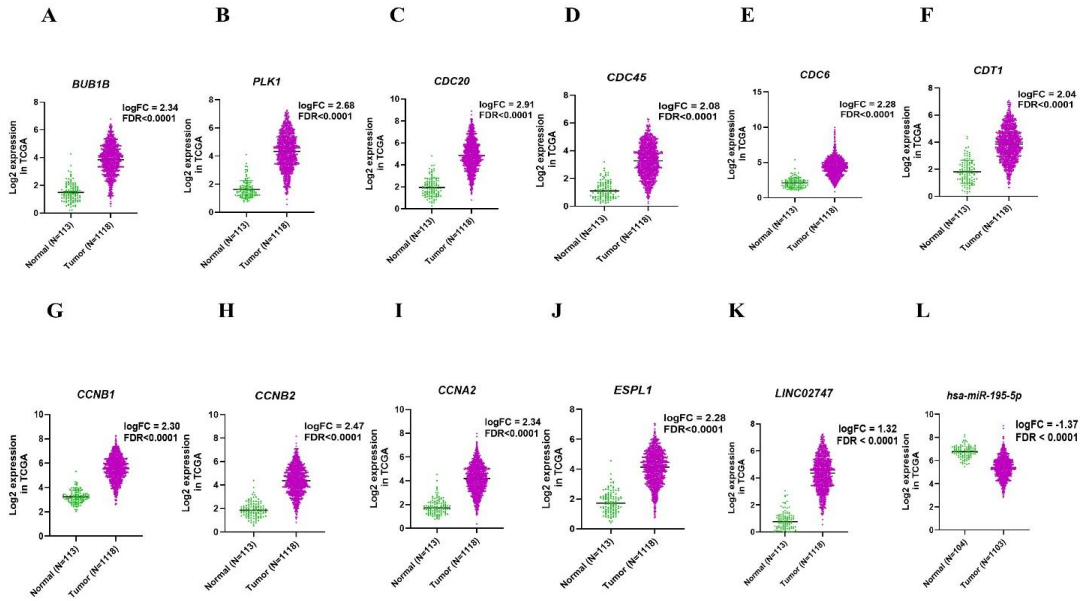
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]



تصویر شماره ٤: (A) تصویر شبکه ceRNA بین lncRNAها، Mrnaها و miRNA ها در سرطان پستان، در این شبکه، مستطیل‌های زرد نشان دهنده lncRNAها، مستطیل‌های صورتی نشان دهنده Mrna ها و مستطیل‌های سبز نشان دهنده miRNA ها هستند. (B) زیرشبکه miRNA-lncRNA–mRNAs، ارتباط Mrnaهای مرکزی با *hsa-miR-195-5p* و *LINC02747*

بیان افتراقی شبکه ceRNA در سرطان پستان بر اساس پایگاه داده TCGA

اختلافات در بیان ژن بین نمونه‌های بدخیم و طبیعی با استفاده از داده‌های TCGA بررسی شد. مطالعه حاضر از مجموعه داده‌های RNA-Seq متشکل از ۱۱۱۸ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۱۳ مورد طبیعی از TCGA استفاده کرد. تصویر شماره ۵، A، B، C، D، E، F، G، H، I، J افزایش قابل توجهی در بیان ژن‌های (logFC =۲/۳۴) *BUB1B* (logFC =۲/۶۸) *PLK1* (logFC =۲/۹۱) *CDC20* (logFC =۲/۰۸) *CDC45* (logFC =۲/۲۸) *CDC6* (logFC =۲/۰۴) *CDT1* (logFC=۲/۳۰) *CCNB1* (logFC=۲/۴۷) *CCNB2* (logFC=۲/۳۴) *CCNA2* و *ESPL1* (logFC =۲/۲۸) را در نمونه‌های سرطانی در مقایسه با نمونه‌های طبیعی نشان می‌دهد (P <۰/۰۰۰۱). علاوه بر این، تصویر شماره ۵، K افزایش بیان قابل توجه *LINC02747* را نشان می‌دهد (logFC =۱/۳۲، P <۰/۰۰۰۱)، درحالی که تحقیق حاضر از یک مجموعه داده RNA-Seq برای miRNAها شامل ۱۱۰۳ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۱۰۴ مورد طبیعی استفاده کرده است. تصویر شماره ۵، L کاهش بیان قابل توجه *has-miR-195-5p* را نشان می‌دهد (logFC =۱/۳۷، P <۰/۰۰۰۱). فرضیه ceRNA بیان می‌کند که بیان miRNA با بیان mRNA و lncRNA همبستگی منفی دارد، در حالی که بیان lncRNA با بیان mRNA همبستگی مثبت دارد.

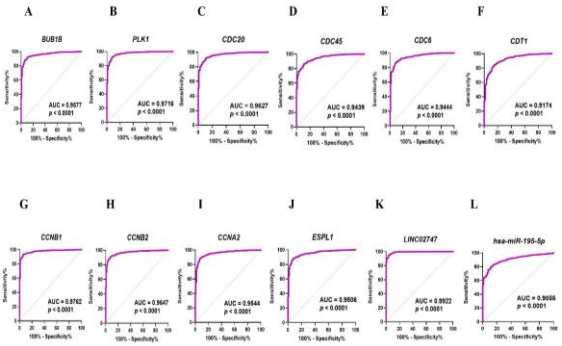


تصویر شماره ٥: (A) تا (L)، سطوح بیان شبکه‌های ceRNA در بیماران سرطان پستان با استفاده از داده‌های TCGA RNA-seq تجزیه و تحلیل شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

قابلیت‌های تشخیصی شبکه ceRNA بررسی شده

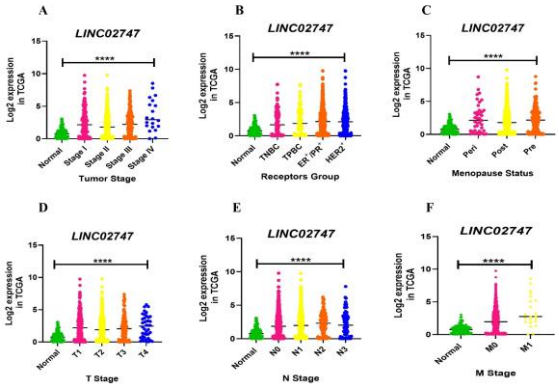
تحلیل ROC نشان داد که شبکه ceRNA عملکرد تشخیصی قوی دارد. مقادیر AUC برای *BUB1B*، *PLK1*، *CDC20*، *CDC45*، *CDC6*، *CDT1*، *CCNB1*، *CCNB2*، *CCNA2*، *ESPL1*، *LINC02747* و *hsa-miR-195-5p* به ترتیب ۰/۹۵۷۷، ۰/۹۷۱۶، ۰/۹۶۲۷، ۰/۹۴۳۹، ۰/۹۴۴۴، ۰/۹۱۷۴، ۰/۹۷۶۲، ۰/۹۶۴۷، ۰/۹۵۴۴، ۰/۹۵۰۶، ۰/۹۹۲۲ و ۰/۹۰۵۵ و مقدار P< ۰/۰۰۰۱ بودند. مقادیر طبق بخش روش کار مربوط به AUC، پتانسیل تشخیصی قابل توجه شبکه ceRNA را در تجزیه و تحلیل بافت‌های سرطانی در مقابل بافت‌های طبیعی نشان می‌دهند. مقدار AUC از ۰/۹ تا ۱ نشان دهنده عملکرد عالی است (تصویر شماره ۶). در نتیجه، این شبکه‌های ceRNA خاص ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص سرطان پستان عمل کنند.



تصویر شماره ۶: (A) تا (L) تحلیل منحنی ROC شبکه‌های ceRNA کاندید در بیماران مبتلا به سرطان پستان را ارائه می‌دهد که ارزش تشخیصی ceRNA های اختصاصی تومور را بر اساس داده‌های TCGA ارزیابی می‌کند. (AUC = مساحت زیر منحنی)

رابطه بین ویژگی‌های بیماران و بیان LINC02747

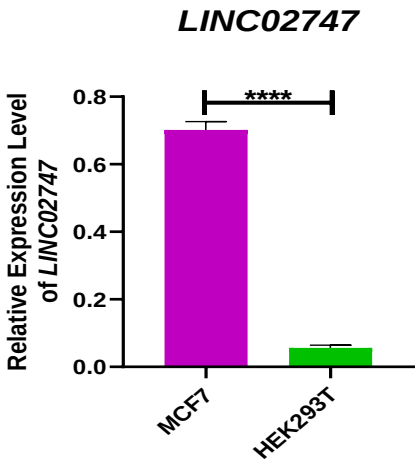
تصویر شماره ۷، ویژگی‌های بالینی نمونه‌ها و همبستگی بین ویژگی‌های بالینی و بیان *LINC02747* را بر اساس داده‌های TCGA نشان می‌دهد. تجزیه و تحلیل داده‌های TCGA نشان داد که بیان *LINC02747* به طور قابل توجهی با مرحله تومور، گروه گیرنده ها، مرحله TNM و وضعیت یائسگی در سرطان پستان مرتبط است (P < ۰/۰۰۰۱).



تصویر شماره ۷: (A) تا (F) ارزیابی جامع پارامترهای بالینی در بیماران مبتلا به سرطان پستان برای *LINC02747*

اعتبارسنجی بیان LINC02747 بر اساس RT-qPCR

سطح بیان *LINC02747* از طریق RT-qPCR در رده سلولی MCF ۷ به عنوان رده سرطان پستان و رده سلولی HEK293T به عنوان رده نرمال ارزیابی شد. نتایج نشان دهنده افزایش قابل توجه بیان *LINC02747* (P< ۰/۰۰۰۱) در سلول توموری (MCF۷) نسبت به سلول سالم (HEK293T) بود (تصویر شماره ۸).



تصویر شماره ۸: مقایسه سطح بیان *LINC02747* در سول سرطانی و سالم بر اساس داده‌های RT-qPCR

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

بحث

سرطان پستان دومین علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در بین زنان است و شناسایی به موقع بیماری می‌تواند منجر به بهبود پیش‌آگهی و افزایش قابل توجه احتمال بقا شود(۲۵، ۲۶). این مطالعه بیان mRNA ها، miRNAها و lncRNAها را در نمونه‌های سرطان پستان و نمونه‌های طبیعی از پایگاه داده TCGA با استفاده از بسته limma بررسی کرد. تجزیه و تحلیل GO و KEGG برای بررسی نقش‌های بیولوژیکی انجام شد. تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مسیر KEGG نشان داد که "مسیر چرخه سلولی " برجسته‌ترین مسیر مرتبط با سرطان پستان است. یک شبکه تعامل پروتئین-پروتئین شامل ژن‌های چرخه سلولی با استفاده از پایگاه داده STRING و نرم‌افزار Cytoscape ایجاد شد و ژن‌های هاب یافت شدند. شبکه PPI داخلی شامل ۳۸ ژن مرتبط با مسیر چرخه سلولی بود که امتیاز اطمینان بالای ۰/۹ را نشان می‌داد که نشان دهنده تعاملات قابل اعتماد است. پس از آن، ۱۰ ژن هاب که ارتباط بالایی را نشان می‌دادند با استفاده از افزونه CytoHubba شناسایی شدند. ژن‌های هاب شناسایی شده عبارتند از *CCNB1*، *PLK1*، *CCNA2*، *CDC6*، *CCNB2*، *CDC20*، *ESPL1*، *BUB1B*، *CDC45* و *CDT1* که نشان دهنده‌ی نقش حیاتی آن‌ها در پیشرفت سرطان پستان است. میزان ارتباط، معیار انتخاب این ۱۰ ژن هاب بود. این مطالعه به دنبال روشن کردن عملکرد mRNAهای خاص و نقش احتمالی آن‌ها در مسیر چرخه سلولی بود. هدف، افزایش درک ما از فرآیندهای مولکولی دخیل در رشد سرطان پستان و یافتن اهداف درمانی جدید بود. یک شبکه تنظیمی از mRNA، miRNA و lncRNA برای روشن کردن مکانیسم‌های پیچیده پشت سرطان پستان ایجاد شد. یافته‌های مطالعه حاضر یک lncRNA به نام *LINC02747* را شناسایی کرد که بیش‌ترین تعداد برهمکنش را با سایر miRNAها و mRNAهای شناسایی شده نشان داد. بیان *LINC02747* که بیش‌ترین تعداد برهمکنش را با سایر miRNA ها و mRNA های کشف شده نشان می‌دهد، در سرطان پستان افزایش یافته است، همان طور که با بررسی RT-qPCR در سلول تومور پستان در مقایسه با سلول طبیعی نشان داده شده است. علاوه بر این، یافته‌های بیوانفورماتیک نشان می‌دهد که ۱۰ mRNAی هاب مرتبط با مسیر چرخه سلولی، با *LINC02747* و hsa-*miR-195-5p* مرتبط هستند. با توجه به کاهش بیان miRNA و افزایش سطح lncRNA و mRNAی هدف، محورهای mRNA/miRNA/LncRNA مطالعه را ضروری می‌سازد. LncRNA ها در تنظیم چرخه سلولی، ترویج تکثیر سلولی، تعدیل پاسخ‌های ایمونولوژیکی و حفظ پرتوانی سلول بسیار مهم هستند(۱۳، ۲۷). برخی از lncRNA ها نقش محوری در مسیرهای متعدد مرتبط با تومور ایفا می‌کنند و برای شروع و توسعه تومور ضروری هستند(۲۸). تحقیقات قبلی نشان داده است که *LINC02747* تهاجمی بودن کارسینوم سلول کلیوی را افزایش می‌دهد(۲۹). تحقیقات مطالعه حاضر افزایش قابل توجهی در بیان *LINC02747* در بافت‌های سرطان پستان نشان داد. در حال حاضر هیچ مطالعه مرتبط دیگری در مورد *LINC02747* در مقالات علمی وجود ندارد. lncRNAها از طریق توالی‌های مکمل با miRNAها درگیر می‌شوند و در نتیجه به طور رقابتی مانع اتصال miRNA ها به RNA های پیام‌رسان هدف (mRNAها) و تنظیم بیان ژن می‌شوند که یک روش اساسی برای تنظیم پس از رونویسی است(۳۰). در دهه‌های اخیر، تحقیقات miRNA به عنوان یک نقطه کانونی تحقیقات در بروز بدخیمی های انسانی ظهور کرده است(۳۱، ۳۲). آن‌ها می‌توانند با مشارکت در تنظیم بیان ژن، تکثیر و متاستاز سلول‌های تومور را مهار کنند(۳۳). مطابق با یافته‌های قبلی، *has-miR-195-5p* به طور قابل توجهی در بافت‌ها و رده‌های سلولی بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد(۳۴). طبق یک مطالعه دیگر، *has-miR-195-5p* با تمرکز بر چندین ژن، رشد، تهاجم و متاستاز سرطان پستان را مهار کرد(۳۵). هم‌چنین مشخص شده است که

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

has-miR-195-5p کاهش بیان دارد و ممکن است به عنوان یک سرکوبگر تومور در چندین بدخیمی، از جمله سرطان پروستات، ریه و روده بزرگ عمل کند(۳۸ - ۳۶). در دو دهه گذشته، ژنتیک سرطان نشان داده است که جهش‌های بیش فعال کننده در مسیرهای سیگنالینگ رشد، همراه با غیر فعال شدن پروتئین‌های سرکوبگر تومور، تکثیر سرطان‌زا را تسهیل می‌کنند(۳۹). تکثیر DNA یک مکانیسم ضروری در تکثیر سلولی است و افزایش تکثیر سلولی نقش مهمی در پیشرفت سرطان دارد(۴۰). پروتئین‌های *MCM2-7*، *CDC6* و *CDT1* با هم برای کنترل تکثیر DNA همکاری می‌کنند(۴۱). ماهادوپا (Mahadevappa) و همکاران ارتباط معنی‌داری بین سطح بیان پروتئین چرخه تقسیم سلولی ۶ (*CDC6*) و *CDT1* و افزایش بیان بیش از حد ژن‌های *MCM2-7* شناسایی کردند. مطابق با این یافته، سطح *CDC6* و *CDT1* در سلول‌های سرطان پستان نسبت به سلول‌های اپیتلیال پستان طبیعی افزایش یافته است(۴۲). پروتئین چرخه تقسیم سلولی ۴۵ (*CDC45*) برای تکثیر DNA ضروری است. بیان *CDC45* ارتباط نزدیکی با جمعیت‌های سلولی در حال تقسیم فعال دارد. سطح پروتئین *CDC45* در سلول‌های انسانی مشتق از سرطان به طور مداوم بالاتر از سلول‌های اولیه انسان است(۴۳). *CDC20* چرخه سلولی را کنترل می‌کند و به عنوان یک عامل انکوژنیک در سرطان‌زایی شناخته شده است. بیان بیش از حد *CDC20* در بسیاری از سرطان‌ها ثبت شده است(۴۴). همچنین نشان داده شده است که *CDC20* در آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC) افزایش یافته است(۴۵). در سرطان پستان، نشان داده شده است که *CDC20* به *SMAR1* متصل شده و تجزیه پروتئازومی آن را تسهیل می‌کند؛ از این رو، ظرفیت مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی را افزایش می‌دهد(۴۶). کینازهای شبه پولو (PLKs) اجزای مهمی از خانواده پروتئین کیناز سرین/ترئونین هستند که فرآیندهای بیولوژیکی ضروری متعددی، از جمله تنظیم چرخه سلولی را کنترل می‌کنند(۴۷). *PLK1*، عضو محوری خانواده *PLK*، برای تقسیم سلولی ضروری است و به عنوان تنظیم کننده پاسخ آسیب DNA و حفظ پایداری ژنومی در طول تکثیر عمل می‌کند(۴۸، ۴۹). *PLK1* به عنوان یک تنظیم کننده حیاتی تقسیم سلولی میتوزی عمل می‌کند(۵۰). علاوه بر این، بیان بیش از حد *PLK1* در تحقیقات قبلی با پیش آگهی نامطلوب در سرطان پستان مرتبط دانسته شده است(۵۱). *CCNA2* انتقال های G1-S و G2-M چرخه سلولی را تنظیم می‌کند و به عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگهی برای بقای بیماران سرطان پستان شناخته می‌شود(۵۲). گان (Gan) و همکاران کشف کردند که حذف ژن *CCNA2* انتقال G2-M را مهار می‌کند، در حالی که حذف *CCNA2* با واسطه RNA کوچک مداخله‌گر، میزان آپوپتوز را افزایش می‌دهد(۵۳). *CCNB1* عمدتاً در طول فاز G2/M بیان می‌شود و در کنترل میتوز نقش دارد. *CCNB1* به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی بالقوه برای بقای بیمار مبتلا به سرطان پستان عمل می‌کند(۵۴). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که *CDK1*، *CCNA2* و *CCNB1* در نمونه‌های بافت سرطان پستان در مقایسه با بافت‌های طبیعی در سطوح بسیار بالاتری بیان می‌شوند و سطح بیان آن ها با مرحله تومور همبستگی مثبت دارد(۵۵). ژن *CCNB2*، عضوی از خانواده سیکلین B، با فعال کردن کنترل تقسیم سلولی (*CDC2*)، انتقال G2/M را تقویت می‌کند و مهار آن منجر به توقف چرخه سلولی می‌شود(۵۶). *CCNB2* یک عنصر حیاتی در تنظیم چرخه سلولی است و بیان *CCNB2* معمولاً به شدت کنترل می‌شود(۵۷، ۵۸). با این وجود، سطح بالای *CCNB2* در بدخیمی‌های انسانی، از جمله بدخیمی‌های ریه، کبد، مثانه و سرطان پستان مشاهده شده است(۶۱ – ۵۸). *CCNB2* ممکن است به عنوان یک انکوژن عمل کند و به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی برای پیامدهای منفی عمل کند(۶۲). فعال شدن بیش از حد اجسام اضافی قطب دوکی مانند ۱ (*ESPL1*)، به عنوان یک انکوژن عمل می‌کند و سلول‌ها را مستعد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

آنیوپلوئیدی ناشی از ناهماهنگی کروموزومی و هم‌چنین مستعد آسیب DNA و از دست دادن ژن‌های سرکوبگر تومور حیاتی مرتبط با سرطان‌زایی می‌کند(۶۳). فینتی (Finetti) و همکاران نشان دادند که *ESPL1* به عنوان یک محرک انکوژنیک در سرطان‌های پستان لومینال B عمل می‌کند و اهمیت پیش‌آگهی قابل توجهی دارد(۶۴). *BUB1B*، یک پارالوگ *BUB1*، نیز برای توسعه میتوزی مناسب ضروری است. *BUB1B* برای شروع آپوپتوز در سلول‌های پلی‌پلوئیدی که به طور نامناسب از حالت سکون میتوزی خارج می‌شوند، ضروری است، فرآیندی که به سرکوب تومور کمک می‌کند(۶۵، ۶۶). مطالعات قبلی نشان می‌دهد که *BUB1B* با فعال کردن مسیر سیگنالینگ هدف مکانیکی کمپلکس ۱ راپامایسین (mTORC1) تکثیر سرطان کبد را افزایش می‌دهد(۶۷). طبق گفته موسسه ملی سرطان، بیان بیش از حد *BUB1B* رشد سرطان پروستات را افزایش می‌دهد(۶۸). بیان بیش از حد *BUB1* و *BUB1B* در بافت‌های تومور با پیش آگهی ضعیف در سرطان پستان و همچنین با مرحله پیشرفته تومور مرتبط است(۶۹). تجزیه و تحلیل در این مطالعه از یک مجموعه داده منحصر به فرد و گسترده توالی‌یابی RNA سرطان پستان از TCGA، افزایش قابل توجهی در بیان ۱۰ هاب ژن (*CDC6*، *CDC45*، *CDC20*، *CDT1*، *PLK1*، *CCNB1*، *CCNB2*، *CCNA2*، *ESPL1* و *BUB1B*) در بافت‌های سرطان پستان نسبت به بافت‌های غیر سرطانی نشان داد.

به‌طور خلاصه داده‌های این مطالعه نشان داد که بیان بالای lncRNA هدف، *LINC02747*، ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی برای تشخیص تومور پستان عمل کند. داده‌های بیوانفورماتیک نشان داد که *LINC02747* با کاهش *hsa-miR-195-5p* به عنوان یک اسفنج مولکولی عمل می‌کند و منجر به افزایش بیان Mrnaهای هدف، از جمله *CDC6*، *CDC45*، *CDC20*، *CDT1*، *PLK1*، *CCNB1*، *CCNB2*، *CCNA2*، *ESPL1* و *BUB1B* می‌شود که با توسعه و پیشرفت سرطان پستان از طریق تعدیل مسیر چرخه سلولی مرتبط هستند. بررسی جامع نقش‌ها و تعاملات این ژن‌ها می‌تواند بینش‌های جدیدی در مورد علل اساسی سرطان پستان ایجاد کند و به طور بالقوه توسعه روش‌های درمانی را تسهیل کند.

References

1. Mehraj U, Mushtaq U, Mir MA, Saleem A, Macha MA, Lone MN, Hamid A, Zargar MA, Ahmad SM, Wani NA. Chemokines in triple-negative breast cancer heterogeneity. New challenges for clinical implications. Semin Cancer Biol 2022; 86: 769-83.
2. Anastasiadi Z, Lianos GD, Ignatiadou E, Harissis HV, Mitsis M. Breast cancer in young women an overview. Updates Surg 2017; 69(3): 313-7.
3. Migowski A. Early detection of breast cancer and the interpretation of results of survival studies/A deteccao precoce do cancer de mama e a interpretacao dos resultados de estudos de sobrevida. Cien Saude Colet 2015; 20(4): 1309-10.
4. Onega T, Goldman LE, Walker RL, Miglioretti DL, Buist DS, Taplin S, Geller BM, Hill DA, Smith-Bindman R. Facility mammography volume in relation to breast cancer screening outcomes. J Med Screen 2016; 23(1): 31-7.
5. Ozmen N, Dapp R, Zapf M, Gemmeke H, Ruiter NV, van Dongen KW. Comparing different ultrasound imaging methods for breast cancer detection. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control 2015; 62(4): 637-46.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

6. Zhang T, Hu H, Yan G, Wu T, Liu S, Chen W, Ning Y, Lu Z. Long non-coding RNA and breast cancer. Technol Cancer Res Treat 2019; 19: 1533033819843889.
7. O'Day E, Lal A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. Breast Cancer Res 2010; 12(2): 201.
8. Liu Y, Sharma S, Watabe K. Roles of lncRNA in breast cancer. Front Biosci (Schol Ed) 2015; 7: 94.
9. Jin H, Du W, Huang W, Yan J, Tang Q, Chen Y, Zou Z. lncRNA and breast cancer:Progress from identifying mechanisms to challenges and opportunities of clinical treatment. Mol Ther Nucleic Acids 2021; 25: 613-37.
10. Bin X, Hongjian Y, Xiping Z, Bo C, Shifeng Y, Binbin T. Research progresses in roles of LncRNA and its relationships with breast cancer. Cancer Cell Int 2018; 18(1): 179.
11. Iyer MK, Niknafs YS, Malik R, Singhal U, Sahu A, Hosono Y, Barrette TR, Prensner JR, Evans JR, Zhao S, Poliakov A. The landscape of long noncoding RNAs in the human transcriptome. Nat Genet 2015; 47(3): 199-208.
12. Ponjavic J, Ponting CP, Lunter G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection within long noncoding RNAs. Genome Res 2007; 17(5): 556-65.
13. Geisler S, Coller J. RNA in unexpected places:long non-coding RNA functions in diverse cellular contexts. Nat Rev Mol Cell Biol 2013; 14(11): 699-712.
14. Sideris N, Dama P, Bayraktar S, Stiff T, Castellano L. LncRNAs in breast cancer:a link to future approaches. Cancer Gene Ther 2022; 29(12): 1866-77.
15. Jariwala N, Sarkar D. Emerging role of lncRNA in cancer:a potential avenue in molecular medicine. Ann Transl Med 2016; 4(15): 286.
16. Ergun S, Oztuzcu S. Oncocers:ceRNA-mediated cross-talk by sponging miRNAs in oncogenic pathways. Tumor Biol 2015; 36(5): 3129-36.
17. Qi X, Zhang DH, Wu N, Xiao JH, Wang X, Ma W. ceRNA in cancer:possible functions and clinical implications. J Med Genet 2015; 52(10): 710-8.
18. Wu M, Li Q, Wang H. Identification of novel biomarkers associated with the prognosis and potential pathogenesis of breast cancer via integrated bioinformatics analysis. Technol Cancer Res Treat 2021; 20: 1533033821992081.
19. Deng M, Brägelmann J, Schultze JL, Perner S. Web-TCGA:an online platform for integrated analysis of molecular cancer data sets. BMC Bioinformatics 2016; 17(1): 72.
20. Ashburner M, Ball CA, Blake JA, Botstein D, Butler H, Cherry JM, Davis AP, Dolinski K, Dwight SS, Eppig JT, Harris MA. Gene ontology:tool for the unification of biology. Nat Genet 2000; 25(1): 25-9.
21. Kanehisa M, Goto S. KEGG:kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Res 2000; 28(1): 27-30.
22. Mering CV, Huynen M, Jaeggi D, Schmidt S, Bork P, Snel B. STRING:a database of predicted functional associations between proteins. Nucleic Acids Res 2003; 31(1): 258-61.
23. Ru Y, Kechris KJ, Tabakoff B, Hoffman P, Radcliffe RA, Bowler R, Mahaffey S, Rossi S, Calin GA, Bemis L, Theodorescu D. The multiMiR R package and database:integration of microRNA–target

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

interactions along with their disease and drug associations. Nucleic Acids Res 2014; 42(17): e133.

24. Kazemi M, Peymani M. Expression of Th17 axis as a biomarker panel in diagnosis and prognosis of colorectal cancer. Gene Rep 2021; 25: 101363.
25. Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk factors and preventions of breast cancer. Int J Biol Sci 2017; 13(11): 1387.
26. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015:Convergence of incidence rates between black and white women. CA Cancer J Clin 2016; 66(1): 31-42.
27. Jiang C, Li X, Zhao H, Liu H. Long non-coding RNAs:potential new biomarkers for predicting tumor invasion and metastasis. Mol Cancer 2016; 15(1): 62.
28. Huarte M. The emerging role of lncRNAs in cancer. Nat Med 2015; 21(11): 1253-61.
29. Ju X, Sun Y, Zhang F, Wei X, Wang Z, He X. Long non-coding RNA LINC02747 promotes the proliferation of clear cell renal cell carcinoma by inhibiting miR-608 and activating TFE3. Front Oncol 2020; 10: 573789.
30. Wang K, Liang Q, Wei L, Zhang W, Zhu P. MicroRNA-608 acts as a prognostic marker and inhibits the cell proliferation in hepatocellular carcinoma by macrophage migration inhibitory factor. Tumor Biol 2016; 37(3): 3823-30.
31. Yang H, Li Q, Niu J, Li B, Jiang D, Wan Z, Yang Q, Jiang F, Wei P, Bai S. microRNA-342-5p and miR-608 inhibit colon cancer tumorigenesis by targeting NAA10. Oncotarget 2015; 7(3): 2709.
32. Wang YF, Ao X, Liu Y, Ding D, Jiao WJ, Yu Z, Zhai WX, Dong SH, He YQ, Guo H, Wang JX. MicroRNA-608 promotes apoptosis in non-small cell lung cancer cells treated with doxorubicin through the inhibition of TFAP4. Front Genet 2019; 10: 809.
33. Pastorkova Z, Skarda J, Andel J. The role of microRNA in metastatic processes of non-small cell lung carcinoma. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2016; 160(3).
34. Li D, Zhao Y, Liu C, Chen X, Qi Y, Jiang Y, Zou C, Zhang X, Liu S, Wang X, Zhao D. Analysis of MiR-195 and MiR-497 expression, regulation and role in breast cancer. Clin Cancer Res 2011; 17(7): 1722-30.
35. Singh R, Yadav V, Kumar S, Saini N. MicroRNA-195 inhibits proliferation, invasion and metastasis in breast cancer cells by targeting FASN, HMGCR, ACACA and CYP27B1. Sci Rep 2015; 5(1): 17454.
36. Cai C, Chen QB, Han ZD, Zhang YQ, He HC, Chen JH, Chen YR, Yang SB, Wu YD, Zeng YR, Qin GQ. miR-195 inhibits tumor progression by targeting RPS6KB1 in human prostate cancer. Clin Cancer Res 2015; 21(21): 4922-34.
37. Yongchun Z, Linwei T, Xicai W, Lianhua Y, Guangqiang Z, Ming Y, Guanjian L, Yujie L, Yunchao H. MicroRNA-195 inhibits non-small cell lung cancer cell proliferation, migration and invasion by targeting MYB. Cancer Lett 2014; 347(1): 65-74.
38. Sun M, Song H, Wang S, Zhang C, Zheng L, Chen F, Shi D, Chen Y, Yang C, Xiang Z, Liu Q. Integrated analysis identifies microRNA-195 as a suppressor of Hippo-

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

YAP pathway in colorectal cancer. J Hematol Oncol 2017; 10(1): 79.

39. Williams GH, Stoeber K. The cell cycle and cancer. J Pathol 2012; 226(2): 352-64.
40. Nishitani H, Lygerou Z. Control of DNA replication licensing in a cell cycle. Genes Cells 2002; 7(6): 523-34.
41. Kwok HF, Zhang SD, McCrudden CM, Yuen HF, Ting KP, Wen Q, Khoo US, Chan KY. Prognostic significance of minichromosome maintenance proteins in breast cancer. Am J Cancer Res 2014; 5(1): 52.
42. Mahadevappa R, Neves H, Yuen SM, Bai Y, McCrudden CM, Yuen HF, Wen Q, Zhang SD, Kwok HF. The prognostic significance of Cdc6 and Cdt1 in breast cancer. Sci Rep 2017; 7(1): 985.
43. Pollok S, Bauerschmidt C, Sänger J, Nasheuer HP, Grosse F. Human Cdc45 is a proliferation-associated antigen. FEBS J 2007; 274(14): 3669-84.
44. Gao Y, Zhang B, Wang Y, Shang G. Cdc20 inhibitor apcin inhibits the growth and invasion of osteosarcoma cells. Oncol Rep 2018; 40(2): 841-8.
45. Chang DZ, Ma Y, Ji B, Liu Y, Hwu P, Abbruzzese JL, Logsdon C, Wang H. Increased CDC20 expression is associated with pancreatic ductal adenocarcinoma differentiation and progression. J Hematol Oncol 2012; 5(1): 15.
46. Paul D, Ghorai S, Dinesh US, Shetty P, Chattopadhyay S, Santra MK. Cdc20 directs proteasome-mediated degradation of the tumor suppressor SMAR1 in higher grades of cancer through the anaphase promoting complex. Cell Death Dis 2017; 8(6): e2882.
47. Xie S, Xie B, Lee MY, Dai W. Regulation of cell cycle checkpoints by polo-like kinases. Oncogene 2005; 24(2):277-86.
48. Takaki T, Trenz K, Costanzo V, Petronczki M. Polo-like kinase 1 reaches beyond mitosis—cytokinesis, DNA damage response, and development. Curr Opin Cell Biol 2008; 20(6): 650-60.
49. Schmucker S, Sumara I. Molecular dynamics of PLK1 during mitosis. Mol Cell Oncol 2014; 1(2): e954507.
50. Lee SY, Jang C, Lee KA. Polo-like kinases (plks), a key regulator of cell cycle and new potential target for cancer therapy. Dev Reprod 2014; 18(1): 65.
51. de Cárcer G. The mitotic cancer target polo-like kinase 1:oncogene or tumor suppressor? Genes (Basel) 2019; 10(3): 208.
52. Markaverich BM, Shoulars K, Rodriguez MA. Luteolin regulation of estrogen signaling and cell cycle pathway genes in MCF-7 human breast cancer cells. Int J Biomed Sci 2011; 7(2): 101.
53. 53. Gan Y, Li Y, Li T, Shu G, Yin G. CCNA2 acts as a novel biomarker in regulating the growth and apoptosis of colorectal cancer. Cancer Manag Res 2018; : 5113-24.
54. Ding K, Li W, Zou Z, Zou X, Wang C. CCNB1 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer. Med Hypotheses 2014; 83(3): 359-64.
55. Xing Z, Wang X, Liu J, Zhang M, Feng K, Wang X. Expression and prognostic value of CDK1, CCNA2, and CCNB1 gene clusters in human breast cancer. J Int Med Res 2021; 49(4): 0300060520980647.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]

56. Petri ET, Errico A, Escobedo L, Hunt T, Basavappa R. The crystal structure of human cyclin B. Cell Cycle 2007; 6(11): 1342-9.
57. Bellanger S, De Gramont A, Sobczak-Thépot J. Cyclin B2 suppresses mitotic failure and DNA re-replication in human somatic cells knocked down for both cyclins B1 and B2. Oncogene 2007; 26(51): 7175-84.
58. Li R, Jiang X, Zhang Y, Wang S, Chen X, Yu X, Ma J, Huang X. Cyclin B2 overexpression in human hepatocellular carcinoma is associated with poor prognosis. Arch Med Res 2019; 50(1): 10-7.
59. Qian X, Song X, He Y, Yang Z, Sun T, Wang J, Zhu G, Xing W, You C. CCNB2 overexpression is a poor prognostic biomarker in Chinese NSCLC patients. Biomed Pharmacother 2015; 74: 222-7.
60. Lei CY, Wang W, Zhu YT, Fang WY, Tan WL. The decrease of cyclin B2 expression inhibits invasion and metastasis of bladder cancer. InUrologic Oncology 2016; 34 :237-e1.
61. Shubbar E, Kovács A, Hajizadeh S, Parris TZ, Nemes S, Gunnarsdóttir K, Einbeigi Z, Karlsson P, Helou K. Elevated cyclin B2 expression in invasive breast carcinoma is associated with unfavorable clinical outcome. BMC Cancer 2013; 13(1): 1.
62. Bolognese F, Wasner M, Dohna CL, Gurtner A, Ronchi A, Muller H, Manni I, Mossner J, Piaggio G, Mantovani R, Engeland K. The cyclin B2 promoter depends on NF-Y, a trimer whose CCAAT-binding activity is cell-cycle regulated. Oncogene 1999; 18(10): 1845-53.
63. Schöckel L, Möckel M, Mayer B, Boos D, Stemmann O. Cleavage of cohesin rings coordinates the separation of centrioles and chromatids. Nat Cell Biol 2011; 13(8): 966-72.
64. Finetti P, Guille A, Adelaide J, Birnbaum D, Chaffanet M, Bertucci F. ESPL1 is a candidate oncogene of luminal B breast cancers. Breast Cancer Res Treat 2014; 147(1): 51-9.
65. Koyuncu D, Sharma U, Goka ET, Lippman ME. Spindle assembly checkpoint gene BUB1B is essential in breast cancer cell survival. Breast Cancer Res Treat 2021; 185(2): 331-41.
66. Kapanidou M, Lee S, Bolanos-Garcia VM. BubR1 kinase:protection against aneuploidy and premature aging. Trends Mol Med 2015; 21(6): 364-72.
67. Qiu J, Zhang S, Wang P, Wang H, Sha B, Peng H, Ju Z, Rao J, Lu L. BUB1B promotes hepatocellular carcinoma progression via activation of the mTORC1 signaling pathway. Cancer Med 2020; 9(21): 8159-72.
68. Fu X, Chen G, Cai ZD, Wang C, Liu ZZ, Lin ZY, Wu YD, Liang YX, Han ZD, Liu JC, Zhong WD. Overexpression of BUB1B contributes to progression of prostate cancer and predicts poor outcome in patients with prostate cancer. Onco Targets Ther 2016; : 2211-20.
69. Wang S, Liu X, Yang M, Yuan D, Ye K, Qu X, Wang X. BUBs are new biomarkers of promoting tumorigenesis and affecting prognosis in breast cancer. Dis Markers 2022; 2022(1): 2760432.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-25]