Research Article

Nova Biologica Reperta 11(4): 1-11 (2025)

Print ISSN: 2423-6330/Online ISSN: 2476-7115

https://nbr.khu.ac.ir; Kharazmi University Press;

مقاله پژوهشی

یافته‌های نوین در علوم زیستی

جلد ۱۱، شماره ۴، صفحات ۱ الی ۱۱ (۱۴۰۳)

انتشارات دانشگاه خوارزمی

تعیین ژن‌های hub و microRNAهای مربوط به آن‌ها در سرطان پستان از نوع سه گانه منفی

زهره جهان‌افروز[1*]

[1] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

مسئول مکاتبات: زهره جهان افروز jahanafrooz@maragheh.ac.ir

چکیده. سرطان پستان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های دنیا در بین زنان است و سرطان پستان سه گانه منفی یکی از انواع سرطان پستان است. سرطان پستان سه گانه منفی فاقد گیرنده‌های سطح سلولی معمول شامل گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی است. هدف این مطالعه بررسی ژن‌های کلیدی تغییر بیان یافته و miRNAهای مربوط به آن‌ها در سرطان پستان سه گانه منفی و پیشنهاد راه‌کارهای درمان مولکولی است. ابتدا داده‌های ریزآرایه mRNA (GSE113865) و miRNA (GSE154255) برای یافتن ژن‌ها و miRNAهای تغییر بیان یافته از پایگاه GEO دریافت و با برنامه R بررسی شدند. برهمکنش پروتئین-پروتئین با استفاده از پایگاه STRING و برنامه Cytoscape برای یافتن ژن‌های hub و رتبه آن‌ها بررسی شد. مسیرهای سلولی ژن‌های hub با وبگاه Enrichr و R بررسی شد. در ادامه از پایگاه داده miRDB و miRWalk، miRNAهایی که ژن‌های hub را مورد هدف قرار می‌دهند یافت شدند و اشتراک آن‌ها با miRNAهای تغییر بیان یافته بررسی شد. ژن UBE2C بیشترین افزایش بیان و ژن SAA1 بیشترین کاهش بیان را داشتند. ۶ ژن (UBE2C, CDC45, CDC20, TPX2, TK1, DLGAP5) به عنوان ژن‌های hub کلیدی یافت شدند که به طور معنی‌دار دچار افزایش بیان شده بودند. ژن‌های hub کلیدی به طور معنی‌داری در میان ژن‌های تنظیمی چرخه سلولی بودند. برخی ژن‌ها از جمله UBE2C، TK1 و TPX2 مورد هدف miRهای مشترک (miR-4530 و miR-3679) بودند. مهار افزایش بیان ژن‌های hub می‌تواند راه‌کار درمانی مفیدی برای سرطان پستان سه گانه منفی باشد. با توجه به اینکه این ژن‌های hub مورد هدف miRNAهای کاهش بیان یافته قرار می‌گیرند، بنابراین یکی از روش‌های مهار بیان ژن‌های مذکور استفاده از miRNAهای کاهش بیان یافته مربوطه پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان سه گانه منفی، ژن‌های hub کلیدی، miRNA، چرخه سلولی

Identification of hub genes and their related microRNAs in triple negative breast cancer

Zohreh Jahanafrooz[1*]

[1]Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Maragheh, Maragheh, Iran

Corresponding author: Zohreh Jahanafrooz, Ph.D. Assistant Professor of Cell and Molecular Biology.

jahanafrooz@maragheh.ac.ir

Abstract. Breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women. Triple-negative breast cancer (TNBC) is a kind of breast cancer that does not have any of the receptors that are commonly found in breast cancer. This study aimed to evaluate differentially expressed genes (DEGs) and their related microRNAs (miRNAs) in TNBC. GSE113865 and GSE154255 were selected from GEO database. DEGs and differentially expressed miRNAs between normal and TNBC tissues were identified via GEO2R online tools and R program. STRING was used to construct a protein–protein interaction (PPI) network of DEGs. The hub genes, obtained using the cytoHubba plugin in Cytoscape. We used R program and Enrichr database to enrichment analysis of hub genes. Then intersection of predicted hub gene's miRNAs and differentially expressed miRNAs was investigated. UBE2C and SAA1 were the highest upregulated and downregulated genes, respectively. Six main hub genes were identified, including CDC20, DLGAP5, TPX2, UBE2C, TK1, and CDC45. All the mentioned genes were upregulated and enriched in cell cycle progression. Some hub genes such as TPX2, UBE2C, and TK1 were targeted by differentially expressed miRNAs (miR-3679 and miR-4530). In conclusion, knockdown of hub genes could be a targeted therapy for TNBC. One suggested approach for inhibition of the hub genes is application of miRNA replacement therapy and using the downregulated miRNAs of hub genes.

Key words. Triple-negative breast cancer; Major hub genes; Cell cycle; miRNAs

Received 12.09.2023/ Revised 19.02.2025/ Accepted 19.02.2025/ Published 15.03.2025

دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۲۱/ اصلاح: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱/ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۱/ انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

مقدمه

سرطان پستان یک بیماری پیچیده است که عوامل ژنتیکی و محیطی مختلفی در آن دخالت دارند. این سرطان یک سرطان شایع در زنان کل دنیا است و با وجود پیشرفت‌های متعدد یکی از دلایل اصلی مرگ و میر وابسته به سرطان است (*Britt et al., 2020*). راه‌کارهای درمانی مرسوم از جمله جراحی و شیمی‌درمانی تا حدی به بهبود روند بیماری کمک کرده‌اند با این حال وجود انواع متنوع سرطان پستان، مقاومت دارویی و عود سرطان از عوامل بازدارنده در درمان موثر سرطان پستان به شمار می‌آیند (*Won and Spruck, 2020*). سرطان پستان سه گانه منفی یکی از انواع سرطان پستان است که حدود ۱۰ تا ۲۰ درصد سرطان‌های پستان را تشکیل می‌دهد که در آن کمبود بیان گیرنده استروژن، گیرنده پروژسترون و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی در سلول‌های سرطانی اتفاق می‌افتد (*Yin et al., 2020*). پیشروی سرطان پستان سه گانه منفی نسبت به سایر انواع بیشتر است و قدرت متاستاز بالایی دارد. همچنین سرطان پستان سه گانه منفی نسبت به سایر انواع مقاومت دارویی بالاتری داشته و روش مرسوم مورد استفاده در درمان آن جراحی، رادیودرمانی و شیمی‌درمانی است (*Alanko et al., 2021*). در سرطان پستان که گیرنده استروژن را بیان می‌کند بازدارنده‌های این گیرنده در بسیاری از موارد پاسخ درمانی خوبی نشان داده‌اند. در حالی که بازدانده گیرنده استروژن برای سرطان پستان سه گانه منفی موثر نیست (*Garcia-Martinez et al., 2021*).

تغییر بیان ژن علت اصلی اکثر بیماری‌ها محسوب می‌شود و یکی از مشخصه‌های اصلی سرطان است (*Kelly et al., 2019*). اختلال پروفایل بیان ژنی منجر به تغییرات در مسیرهای سلولی و پیام‌رسان و در نهایت تغییر در فنوتیپ سلول است. بررسی تغییر بیان ژن به شناخت مکانیسم مولکولی بیماری‌ها و از جمله سرطان کمک می‌کند (*Latha et al., 2020*). عوامل بیشماری در تنظیم بیان ژن نقش دارند که برخی از آن‌ها عبارتند از تعداد رونوشت‌های ژن، فاکتورهای رونویسی، جهش در ناحیه پروموتوری، توالی نواحی کد کننده و تنظیمی ژن، تغییرات در متیلاسیون *DNA* و هیستون‌ها و عوامل محیطی (*Garcia-Martinez et al., 2021*). یکی از مکانیسم‌های بعد از رونویسی تنظیم بیان ژن، مربوط به *RNA*های غیر کد کننده از جمله *microR*ها (*miRNA*ها) است. *miRNA*ها طولی بین ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید دارند که اغلب از طریق برهمکنش با ناحیه *3'UTR* در *mRNA*ها باعث مهار ترجمه آن‌ها می‌شوند. مطالعات نشان داده‌اند که در سرطان برخی *miRNA*ها دچار افزایش بیان شده و نقش انکوژنی دارند و برخی دیگر دچار کاهش بیان شده و نقش سرکوب‌گر تومور دارند (*Loh et al., 2019*). طبق بررسی‌ها، تنظیم بیان *miRNA*ها از طریق افزودن *miRNA*های کاهش بیان یافته و مهار *miRNA*های افزایش بیان یافته می‌تواند باعث برگشت فنوتیپ نرمال در سلول سرطانی شود (*Loh et al., 2019*). *mRNA*ها علاوه بر اینکه نقش درمانی دارند کاربرد تشخیصی نیز دارند. تغییر بیان *miRNA*ها در خون بیماران سرطانی نشانگر مولکولی معتبری برای بیماری‌های مختلف از جمله سرطان است (*Grimaldi et al., 2021*). در این مطالعه ژن‌ها و *miRNA*های تغییر بیان یافته در سرطان پستان سه گانه منفی از پایگاه داده *Gene Expression Omnibus (GEO)* بررسی شدند. برای اولین بار ژن‌های *hub* (ژن‌ها یا گره‌هایی در شبکه که بیشترین ارتباط را با همدیگر و با سایر ژن‌ها داشته و افزایش یا کاهش بیان آن‌ها منجر به تغییرات بزرگی در مسیرهای سلولی می‌شود) و *miRNA*های تغییر یافته آن‌ها به همراه راه‌کارهای درمان برای طراحی دارو و تشخیص مولکولی ارائه شده است.

مواد و روش‌ها

جمع‌آوری داده و جستجوی ژن‌ها و *miR*های تغییر بیان یافته

پایگاه داده *GEO* برای یافتن داده‌های ریزآرایه *mRNA (Microarray)* و *miRNA* مربوط به سرطان پستان سه گانه منفی برای یافتن ژن‌ها و *miRNA*های تغییر بیان یافته بررسی شد. *GSE113865* (داده‌های ریزآرایه *mRNA* سرطان پستان سه گانه منفی) و *GSE154255* (داده‌های ریزآرایه *miRNA* سرطان پستان سه گانه منفی) انتخاب شدند. ژن‌ها و *miRNA*ها هم با روش *GEO2R* و هم با نرم‌افزار *R* (کتابخانه *Limma*) مورد بررسی قرار گرفتند. معیار بیان متفاوت برای ژن و *miR* تغییر بیان دو برابری ($|logFC| \geq 1$) و سطح معنی‌داری یا *adj p-value* کمتر از ۰٫۰۵ در نظر گرفته شد.

مسیرهای سلولی ژن‌ها (*Pathway enrichment analysis*) به روش *GO* و *KEGG*

از کتابخانه *clusterProfiler* مربوط به *R* برای بررسی مسیرهای سلولی ژن‌هایی که به طور معنی‌دار (*adj p-value* < 0.05) تغییر بیان داشتند به روش *Gene Ontology (GO)* و *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG)* استفاده شد.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]
[DOI: 10.22034/.11.4.111]

بررسی برهمکنش پروتئین-پروتئین برای یافتن ژن‌های *hub*

برهمکنش پروتئین-پروتئین ژن‌هایی که به طور معنی‌دار (*adj p-value < 0.05*) تغییر بیان داشتند با پایگاه *Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING)* بررسی شد. نتیجه حاصل از *STRING* با نرم‌افزار *Cytoscape* (نسخه ۳,۱۰,۰) برای تعیین ژن‌های *hub* مورد بررسی قرار گرفت. با برنامه *Gephi* نیز ژن‌های *hub* و رتبه آن‌ها بررسی شد. معیار بررسی ژن‌های *hub* و رتبه آن‌ها الگوریتم *MCC* در نظر گرفته شد.

بررسی مسیرهای سلولی ژن‌های *hub*

پایگاه *Enrichr* برای بررسی مسیرهای سلولی ژن‌های *hub* استفاده شد که در آن بعد از وارد کردن ژن‌ها در قسمت مسیرها (*Pathways*) از بخش *KEGG* و *Reactome* مسیرهایی که بیشترین تعداد ژن‌های *hub* به آن‌ها مربوط بودند و سطح معنی‌داری *adj p-value* کمتر از ۰,۰۵ انتخاب شدند.

بررسی اشتراک *miRNA* ژن‌های *hub* و *miRNA* های تغییر بیان یافته

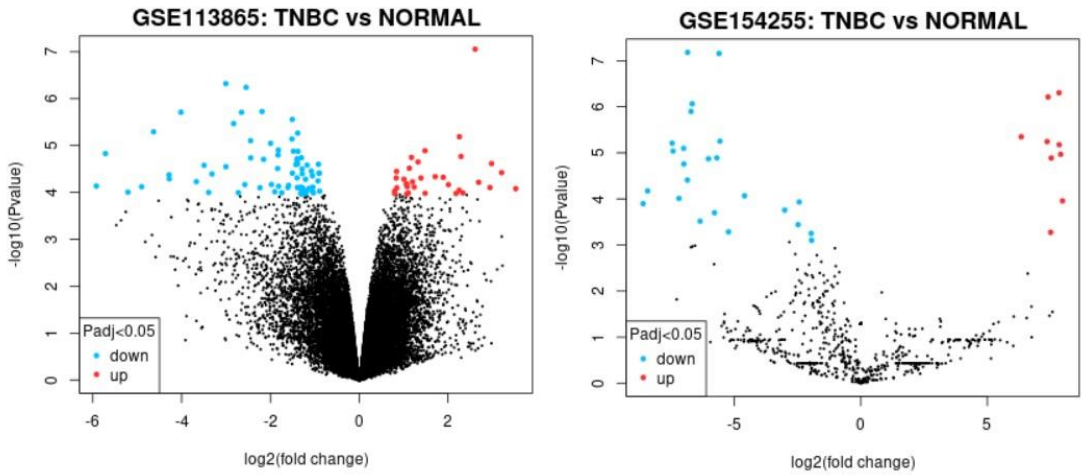
از پایگاه داده *miRDB* و *miRWalk*، *miRNA*هایی که ژن‌های *hub* را مورد هدف قرار می‌دهند انتخاب شدند و بررسی اشتراک آن‌ها با *miRNA*های تغییر بیان یافته با روش *Venn diagram* انجام شد. روش *Venn diagram* یک روش آنلاین برای بررسی اشتراک بین دو یا چند گروه است.

نتایج

ژن‌ها و *miRNA*های تغییر بیان یافته و مسیرهای سلولی ژن‌ها

نمونه‌های سرطانی پستان سه گانه منفی نسبت به نرمال (سه بافت سرطانی و سه بافت نرمال مجاور از سه نمونه انسانی) در بیان ۴۷۳۲۱ ژن تفاوت بیان داشتند (شکل ۱). در بافت‌های سرطانی ۱۲۳۶ ژن افزایش و ۴۶۰۸۲ ژن کاهش بیان داشتند. بر اساس روش *GEO2R* و نرم‌افزار *R*، ۷۵ ژن تفاوت بیان معنی‌دار داشتند (*adj p-value < 0.05*). ژن *UBE2C* بیشترین افزایش بیان و ژن *SAA1* بیشترین کاهش بیان داشتند. مسیرهای سلولی ژن‌ها به روش *GO* و *KEGG* در *R* مشخص شدند. ژن‌های افزایش بیان یافته (۱۸ ژن) با مسیرهای سلولی چون تکثیر سلول، چرخه سلول و ترمیم *DNA* و ژن‌های کاهش بیان یافته (۵۷ ژن) با مسیرهای سلولی چون پروتئین سازی، مسیر *MAPK* و ترمیم *DNA* ارتباط معنی‌داری نشان دادند. نتایج به طور کامل در جدول تکمیلی ۱ آورده شده است.

بیان ۲۰۰۶ عدد *miRNA* در بافت سرطان پستان سه گانه منفی نسبت به نرمال متفاوت بود (شکل ۱) که فقط ۵۶ عدد تفاوت بیان معنی‌دار داشتند (*adj p-value < 0.05*). در بین *miRNA*ها *miR-7* دچار بیشترین افزایش بیان و *miR-548q* دچار بیشترین کاهش بیان شده بود.



شکل ۱- نمودار آتشفشانی داده‌های بیانی ژن‌ها (سمت چپ) و miRNAها (سمت راست) در سرطان پستان سه گانه منفی. هر نقطه نشان دهنده یک ژن (*mRNA* یا *miRNA*) است.

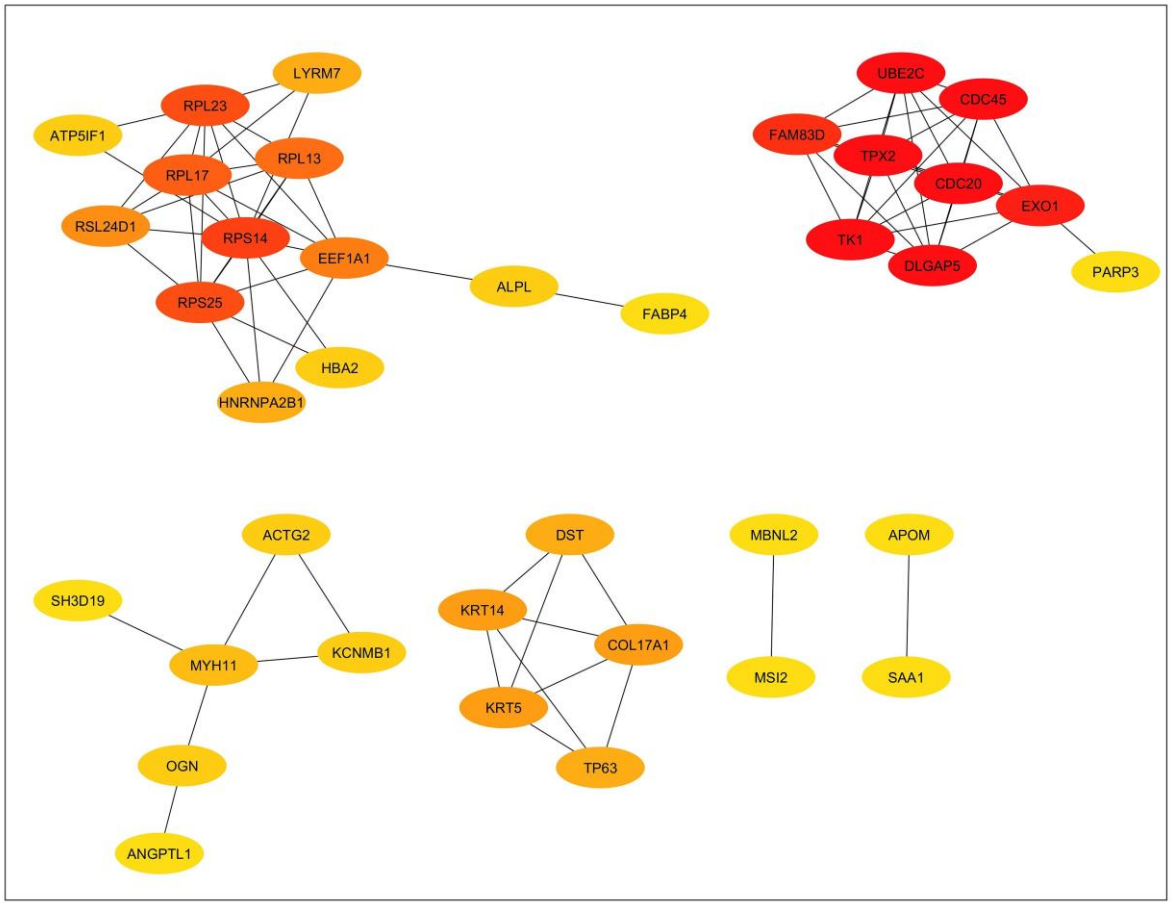
Figure 1. Volcano plots of differentially expressed genes (left side) and differentially expressed miRNAs (right side) in triple-negative breast cancer (TNBC). Each point represents one gene (mRNA or miRNA).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

برهمکنش پروتئین-پروتئین و ژن‌های hub

همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است بر اساس پایگاه داده STRING و برنامه Cytoscape شبکه پروتئین چهار خوشه‌ای (Cluster) شامل ۳۷ گره (Nodes) از ژن‌های تغییر بیان یافته ایجاد شد. بر اساس رتبه‌بندی الگوریتم MCC ژن‌های hub مشخص شدند (جدول ۱). از پایگاه داده GEPIA بیان ژن‌های hub بررسی شد که بر اساس آن، بیان ۸ ژن اول معنی‌دار بود (شکل ۳). ۶ ژن ابتدای جدول ۱ به عنوان ژن‌های hub کلیدی یافت شدند که رتبه ۱ و بالاترین درجه (۱۴۴۰) را داشتند.



شکل ۲-شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین (شدت رنگ نشان دهنده اهمیت پروتئین است مثلاً ژن‌های *hub* کلیدی به رنگ قرمز مشخص شده‌اند).

Figure 2. Protein-protein interaction (PPI) networks of differentially expressed genes (darker colors represent higher scores, for example, major hub genes are in red).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

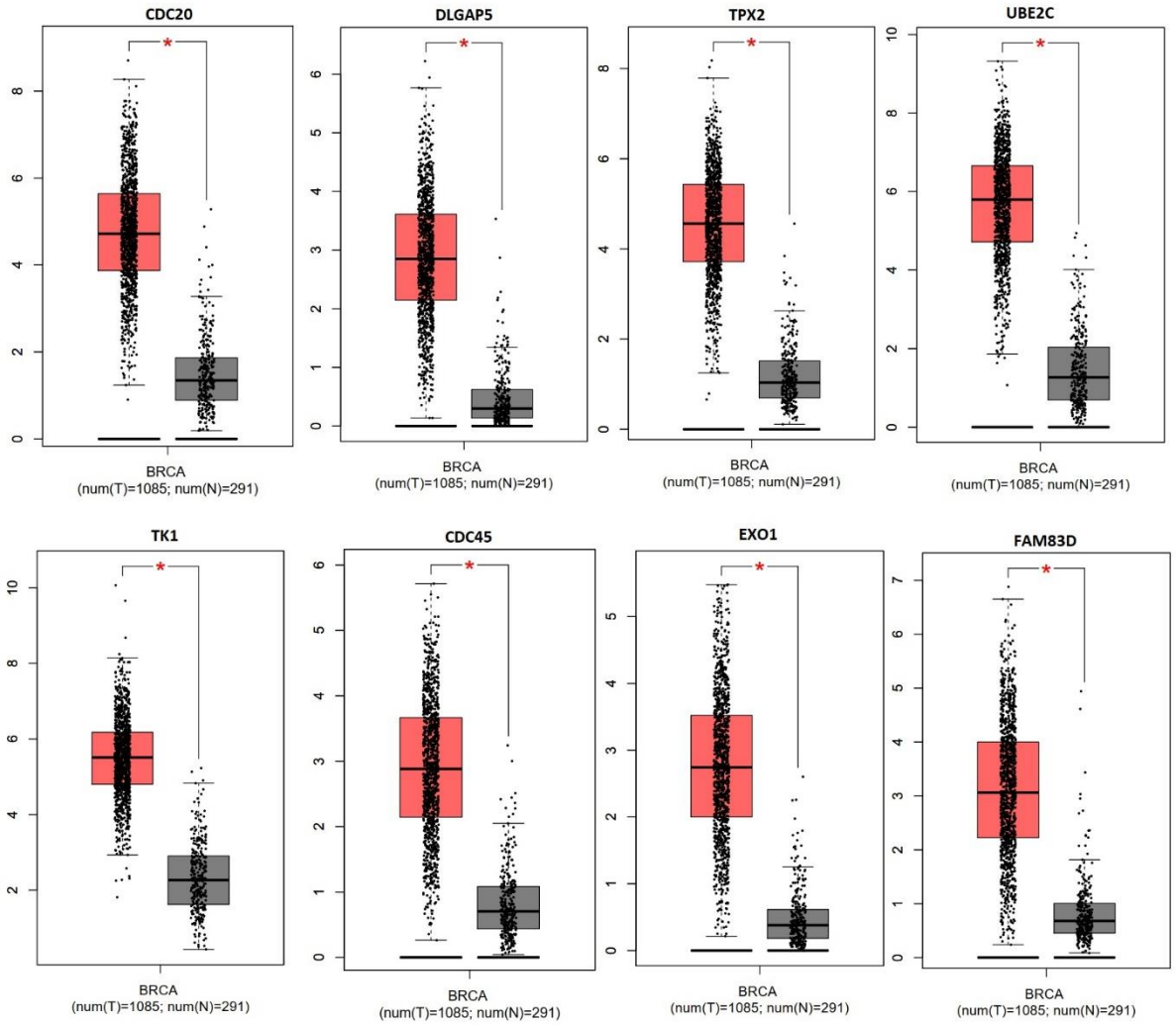
جدول ۱- ژن‌های *hub* بر اساس الگوریتم *MCC*.

Table 1. Hub genes according to MCC algorithm.

رتبه (Rank)	ژن	درجه (Score)
	ژن‌های افزایش بیان یافته	
۱	Homo sapiens cell division cycle 20 (CDC20)	۱۴۴۰
۱	Homo sapiens DLG associated protein 5 (DLGAP5)	۱۴۴۰
۱	Homo sapiens TPX2 microtubule nucleation factor (TPX2)	۱۴۴۰
۱	Homo sapiens ubiquitin conjugating enzyme E2 C (UBE2C)	۱۴۴۰
۱	Homo sapiens thymidine kinase 1 (TK1)	۱۴۴۰
۱	Homo sapiens cell division cycle 45 (CDC45)	۱۴۴۰
۷	Homo sapiens exonuclease 1 (EXO1)	۷۲۱
۸	Homo sapiens family with sequence similarity 83 member D (FAM83D)	۷۲۰
	ژن‌های کاهش بیان یافته	
۹	Homo sapiens ribosomal protein S14 (RPS14)	۲۵۶
۱۰	Homo sapiens ribosomal protein S25 (RPS25)	۲۴۸
۱۰	Homo sapiens ribosomal protein L23 (RPL23)	۲۴۸
۱۲	Homo sapiens ribosomal protein L17 (RPL17)	۲۴۶
۱۳	Homo sapiens ribosomal protein L13 (RPL13)	۲۴۰
۱۴	Homo sapiens eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1(EEF1A1)	۱۲۷
۱۵	Homo sapiens ribosomal L24 domain containing 1 (RSL24D1)	۱۲۰

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]



شکل ۳- افزایش بیان ژن‌های *hub* کلیدی بر اساس پایگاه *GEPIA* در سرطان پستان سه گانه منفی. بافت توموری به رنگ قرمز و بافت نرمال به رنگ خاکستری نشان داده شده است.

Figure 3. Upregulation of major hub genes according to GEPIA database in triple-negative breast cancer (TNBC). Tumor tissues are in red and normal tissues are in gray.

مسیرهای سلولی ژن‌های hub

بر اساس پایگاه داده Enrichr، ژن‌های hub افزایش بیان یافته مربوط به چرخه سلولی و ژن‌های hub کاهش بیان یافته در مسیر ترجمه و پروتئین سازی سلول نقش اصلی را دارند (جدول ۲).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

جدول۲. مسیرهای سلولی ژن‌های *hub*.

Table 2. Cellular pathways of hub genes.

مسیر سلولی	ژن‌های hub تغییر بیان یافته در مسیر مربوطه
ماژول مربوط به ژن‌های افزایش بیان یافته	
چرخه سلولی	CDC20 TPX2 CDC45 UBE2C TK1
مسیر پیام‌رسان Notch	DLGAP5
ترمیم جفت باز ناجور	EXO1
ماژول‌های مربوط به ژن‌های کاهش بیان یافته	
ترجمه و پروتئین سازی	RPS14 RPS25 RPL23 RPL17 RPL13

اشتراک miRNA ژن‌های hub و miRNAهای تغییر بیان یافته

از پایگاه داده miRDB و miRWalk، miRNAهایی که ژن‌های hub را مورد هدف قرار می‌دهند استخراج شدند و اشتراک آن‌ها با miRNAهای تغییر بیان یافته با Venn diagram بررسی شد. اشتراک بین miRNAهای ژن‌های hub و miRNAهای تغییر بیان یافته نشان داد که اکثر ژن‌های hub مورد هدف miRNAهای تغییر بیان یافته بودند و برخی ژن‌ها از جمله UBE2C، TK1 و TPX2 نیز مورد هدف miR مشترک (miR-4530 و miR-3679) بودند (جدول ۳).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

جدول ۳- اشتراک *miRNA* ژن‌های *hub* و *miRNA*های تغییر بیان یافته.

Table 3. Intersection of predicted hub gene's miRNAs and differentially expressed miRNAs.

ژن افزایش بیان یافته	miRNAهای کاهش بیان یافته مربوطه به ژن بر اساس پایگاه داده miRDB	ژن کاهش بیان یافته	miRNAهای افزایش بیان یافته مربوطه به ژن بر اساس پایگاه داده miRDB
UBE2C	has-miR-3665 hsa-miR-4695 hsa-miR-4299 hsa-miR-3679 hsa-miR-4505 hsa-miR-4507 hsa-miR-4516 hsa-miR-4530 hsa-miR-6125	RPS14	hsa-miR-4758 hsa-miR-551b
CDC45	-	RPL17	-
CDC20	hsa-miR-7	RPS25	-
TPX2	hsa-miR-936 hsa-miR-1915 hsa-miR-4299 hsa-miR-3665 hsa-miR-3679 hsa-miR-4530 hsa-miR-6127	RPL23	hsa-miR-224 hsa-miR-335 hsa-miR-1236 hsa-miR-4758 hsa-miR-551b
TK1	hsa-miR-936 hsa-miR-3665 hsa-miR-3679 hsa-miR-4530 hsa-miR-1587 hsa-miR-4695 hsa-miR-4787 hsa-miR-5001 hsa-miR-6089 hsa-miR-6127 hsa-miR-572 hsa-miR-1227 hsa-miR-2861 hsa-miR-4505 hsa-miR-4516 hsa-miR-6068 has-miR-6090	RPL13	hsa-miR-1236 hsa-miR-4758 hsa-miR-551b hsa-miR-7-5p hsa-miR-491
DLGAP5	has-miR-4497	EEF1A1	hsa-miR-1236 has-miR-4758
FAM83D	-	RSL24D1	has-miR-224 hsa-miR-4758
EXO1	hsa-miR-145 hsa-miR-6090		

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر ژن‌های hub و miRNAهای مربوط به آن‌ها در سرطان پستان سه گانه منفی بررسی شدند. شناسایی ژن‌های hub و miRهای مربوطه تا حدی می‌تواند به روشن شدن مکانیسم مولکولی کمک کند و برای پیشنهاد راه‌کارهای درمانی مولکولی هدفمند مفید باشد. در این مطالعه از میان ۱۵ ژن hub، ۶ ژن (UBE2C, CDC45, CDC20, TPX2, TK1, DLGAP5) به عنوان ژن‌های hub کلیدی یافت شدند که همگی دچار افزایش بیان شده بودند. افزایش بیان آن‌ها با پایگاه GEPIA نیز تایید شد. نکته قابل توجه دیگر درگیر بودن ژن‌های hub کلیدی در چرخه سلولی بود که نشان دهنده اهمیت اختلال چرخه سلولی در سرطان است. اختلال چرخه سلولی عامل اصلی در تقسیم کنترل نشده سلول‌های سرطانی است (Matthews et al., 2022). CDC45 یک عامل لازم برای شروع همانندسازی DNA در فاز S چرخه سلولی است که جز ژن‌های hub کلیدی در سرطان پستان سه گانه منفی قرار گرفته است. افزایش بیان CDC45 علاوه بر سرطان پستان در سرطان‌های دیگر نیز تایید شده است (Lu et al., 2022). هیچ

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]
[DOI: 10.22034/.11.4.111]

کدام از miRNAهای مربوط به ژن CDC45 در میان miRNAهای کاهش بیان یافته یافت نشد که تا حدی پیشنهاد کننده نقش کم رنگ miRNAها در افزایش بیان ژن CDC45 در سرطان پستان سه گانه منفی است. CDC20 در مرحله آنافاز میتوز نقش مهمی دارد و مطالعات حاکی از افزایش بیان این ژن در سرطان است. CDC20 نقش پروانکوژنی نیز دارد و یکی از مکانیسم‌های آن مهار و تجزیه p21 (به عنوان یک مهارکننده تومور) پیشنهاد شده است. اهمیت این ژن تا حدی است که بازدارنده CDC20 به عنوان یک راه‌کار درمانی برای سرطان‌های متعدی از جمله سرطان پستان استفاده شده است (Jeong et al., 2022). در مورد ژن CDC20 اشتراک فقط یک miR (miR-7) آن در میان miRNAهای کاهش بیان یافته نشان دهنده وجود عوامل تنظیمی دیگر در افزایش بیان این ژن است. ژن DLGAP5 کد کننده یک پروتئین میتوکندریایی است که در تنظیم چرخه سلولی نقش مهمی دارد. مطالعات متعددی افزایش بیان DLGAP5 را در سرطان پستان و برخی دیگر از سرطان‌ها گزارش کرده‌اند. مهار بیان این ژن باعث توقف چرخه سلولی و مهار تکثیر سلولی در رده‌های سلولی سرطان پستان شده است (Xu et al., 2020). در این مطالعه کاهش بیان یک miRNA (miR-4497) که از miRNAهای مربوط به این ژن است مشاهده شد. برخلاف سه ژن قبلی (CDC20, CDC45 و DLGAP5)، احتمال می‌رود در تنظیم سه ژن hub دیگر (ژن‌های TK1، TPX2 و UBE2C) نقش miRNAها پررنگ‌تر به نظر می‌رسد. بر طبق گزارش‌های قبلی بیان بالای ژن TPX2 با ناپایداری کروموزومی در سرطان پستان سه گانه منفی همراهی مثبتی نشان داده است (Jiang et al., 2019; Matson et al., 2021). قرار گرفتن ۷ عدد از miRهای مربوط به ژن TPX2 در میان miRNAهای کاهش بیان یافته با افزایش بیان این ژن در نمونه‌های سرطانی نسبت به نرمال می‌تواند بیانگر نقش تنظیمی miRNAها در بیان این ژن در سرطان پستان سه گانه منفی باشد. سطح بالای بیان ژن UBE2C در نمونه‌های سرطانی نسبت به نرمال می‌تواند به دلیل قرار گرفتن ۹ عدد از miRهای مربوط به ژن UBE2C در میان miRNAهای کاهش بیان یافته باشد. محصول این ژن در یوبیکوئیتینه شدن پپتیدهای درگیر در چرخه سلولی نقش مهمی دارد و افزایش بیان آن باعث اختلال در تنظیم چرخه سلولی می‌شود. در مطالعه‌ای نشان داده شد که UBE2C در ۲۷ سرطان از جمله سرطان پستان دچار افزایش بیان می‌شود (Dastsooz et al., 2019). ژن TK1 کد کننده آنزیم تیمیدین کیناز است که در مرحله همانندسازی DNA نقش مهمی دارد. بیان بالای این ژن پیش‌آگهی بدی برای سرطان پستان سه گانه منفی و سرطان پستان از نوع مثبت گیرنده استروژن گزارش شده است (Bagegni et al., 2017; Fanelli et al., 2021). قرار گرفتن ۱۷ عدد از miRهای مربوط به ژن TK1 در میان miRNAهای کاهش بیان یافته با افزایش بیان این ژن‌ها در نمونه‌های سرطانی نسبت به نرمال در یک راستا هستند و می‌توانند جز عوامل تنظیمی بیان ژن TK1 در سرطان پستان سه گانه منفی باشند. همانطور که پیشتر ذکر شد ژن‌های TK1، TPX2 و UBE2C مورد هدف بیش از یک miRNAهای کاهش بیان یافته بودند. بنابراین انتقال چنین miRNAهای کاهش بیان یافته به بیمار قابلیت تبدیل به یک گزینه درمان مولکولی برای سرطان پستان سه گانه منفی را دارد. یکی از راه‌کارهای درمان مولکولی استفاده از miRNAهای کاهش بیان یافته است که اهداف ژنی آن‌ها انکوژن‌ها هستند (Grimaldi et al., 2021). نتایج این مطالعه miRNAهای را معرفی می‌کند که می‌توانند به عنوان یک راه‌کار درمان مولکولی باشند از جمله miR-4695، miR-4299، miR-3679، miR-4505، miR-4516، miR-4530، miR-936، miR-6127 و miR-6090. miRNA های ذکر شده بیش از یک انکوژن را مورد هدف قرار داده و باعث کاهش بیان آن‌ها می‌شوند که می‌تواند در درمان سرطان مفید باشند. برخی از miRNAهای ذکر شده در عمل نتایج امید بخشی در سرطان‌ها نشان داده‌اند. از جمله miR-936 که باعث مهار تکثیر و مهاجرت سلولی در رده سلولی سرطان ریه، معده و پروستات شده است (Edachery et al., 2022; Lin et al., 2020; Liu et al., 2021). در سرطان ریه نشان داده شد که افزایش بیان miR-936 باعث کاهش تکثیر و مهاجرت سلولی و همچنین افزایش حساسیت به داروهای شیمی‌درمانی سیس‌پلاتین و دوکسوروبیسین می‌شود (Lin et al., 2020). در سرطان ریه و پروستات نیز miR-936 به عنوان مهار کننده تومور معرفی شده و استفاده از miR-936 mimic در کاهش تکثیر و مهاجرت سلولی موثر بوده است (Edachery et al., 2022; Liu et al., 2021).

miRNAهای افزایش بیان یافته از جمله miR-4758، miR-1236، miR-551b هم می‌توانند به عنوان نشانگر زیستی در نظر گرفته شوند و هم می‌توانند به عنوان یک راه‌کار درمان مولکولی باشند. مثلاً با anti-miRها مهار شوند زیرا بیش از یک ژن هدف آن‌ها در میان ژن‌های کاهش بیان یافته قرار دارند (Filipów and Łaczmański, 2019). برخی از مطالعات موافق با این نتیجه نیز گزارش شده‌اند به عنوان مثال در یک مطالعه‌ای استفاده از anti-miR551b منجر به کاهش رشد و

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]
[DOI: 10.22034/11.4.111]

مهاجرت سلول‌های مربوط به سرطان پستان سه گانه منفی شده بررسی پروفایل‌های بیانی miRNAs در رده سلولی MDA-MB-231 نشان داد که miR-1250، miR-1273 و miR-635 با تومورزایی همراهی قوی داشته و در بیماران سرطان پستان سه گانه منفی باعث کاهش بقا می‌شود (Shuaib et al., 2022). با این حال miRNAs ذکر شده در مطالعه Shuaib و همکاران در میان miRNAهای تغییر بیان یافته‌ی مطالعه حاضر یافت نشدند. لازم به ذکر است که در مطالعه ما بافت‌های سرطانی از بیماران مبتلا به سرطان پستان سه گانه منفی بررسی شده است ولی قسمت اصلی مطالعه Shuaib و همکاران در رده سلولی MDA-MB-231 انجام شده است که می‌تواند یک دلیل تفاوت در miRNAs یافت شده باشد.

یک مسئله اصلی در درمان سرطان این است که چگونه اختلال پروفایل بیان ژنی منجر به رفتارها و فنوتیپ سلول سرطانی می‌شود و اختلال شبکه miRNAs/mRNAs یک عامل اصلی اختلال پروفایل ژنی است (Asadzadeh et al., 2024) که است (Parashar et al., 2019). مطالعه Shuaib و همکاران با شناسایی آن هم در درمان و هم در تشخیص سرطان می‌تواند مفید باشد. مطالعه ما نشان دهنده اختلال در miRNAs/mRNAs مربوط به چرخه سلولی و پروتئین سازی در سرطان پستان سه گانه منفی است. نتیجه کلی مطالعه حاضر نشان دهنده اهمیت تنظیم چرخه سلولی در بیماری سرطان است و اینکه که اختلال بیان ژن‌های چرخه سلولی می‌تواند به دلیل اختلال در شبکه تنظیمی آن ژن‌ها باشد که یکی از عوامل اصلی این شبکه miRNAها هستند.

سپاسگزاری

در مقاله حاضر راهنمایی‌های سرکار خانم سیده المیرا یزدی روح الامینی دانشجوی دکتری رشته ژنتیک مولکولی دانشگاه اصفهان در زمینه برنامه R و برنامه Cytoscape مورد استفاده قرار گرفته است. بدین وسیله از ایشان تشکر و قدرانی می‌شود.

REFERENCES

Alanko, J., Tanner, M., Vanninen, R., Auvinen, A., and Isola, J. 2021. Triple-negative and HER2-positive breast cancers found by mammography screening show excellent prognosis. Breast Cancer Research and Treatment 187: 267–274.

Asadzadeh, A., Behboodian, B., Bernoos, P. and Shojaei Barjouei, M., 2024. Identification of Breast Cancer Biomarkers by Constructing Protein-Protein Interaction and miRNAs-mRNAs Networks. Middle East Journal of Cancer.

Bagegni, N., Thomas, S ,.Liu, N., Luo, J., Hoog, J., Northfelt, D. W., Goetz, M. P., Forero, A., Bergqvist, M., Karen, J., and Neumüller, M. 2017. Serum thymidine kinase 1 activity as a pharmacodynamic marker of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in patients with early-stage breast cancer receiving neoadjuvant palbociclib. Breast Cancer Research 19: 1-11.

Britt, K. L., Cuzick, J., and Phillips, K. A. 2020. Key steps for effective breast cancer prevention. Nature Reviews Cancer 20: 417-436.

Dastsooz, H., Cereda, M., Donna, D., and Oliviero, S. 2019. A Comprehensive Bioinformatics Analysis of UBE2C in Cancers. International Journal of Molecular Sciences, , 20: 2228.

Edachery, S., Patil, P., Mohan, R., Aradhya, B., Shetty, J., Kabekkodu, S. P., Santra, M. K., Gonchigar, S. J., and Shetty, P. 2022. Loss of miR-936 leads to acquisition of androgen-independent metastatic phenotype in prostate cancer. Scientific Reports, 12: 17070.

Fanelli, G. N., Scarpitta, R., Cinacchi, P., Fuochi, B., Szumera-Ciećkiewicz, A., De Ieso, K., Ferrari, P., Fontana, A., Miccoli, M., Naccarato, A. G., and Scatena, C. 2021. Immunohistochemistry for Thymidine Kinase-1 (TK1): A Potential Tool for the Prognostic Stratification of Breast Cancer Patients. . Journal of Clinical Medicine 10: 5416.

Filipów, S., and Łaczmański, Ł. 2019. Blood Circulating miRNAs as Cancer Biomarkers for Diagnosis and Surgical Treatment Response. Frontiers in Genetics 10: 169.

Garcia-Martinez, L., Zhang, Y., Nakata, Y., Chan, H. L., and Morey, L. 2021. Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance. Nature Communications 12: 1786.

Grimaldi, A. M., Salvatore, M., and Incoronato, M. 2021. miRNA-based therapeutics in breast cancer: a systematic review. Frontiers in Oncology 11: 668464.

Jeong, S. M., Bui, Q. T., Kwak, M., Lee, J. Y., and Lee, P. C. W. 2022. Targeting Cdc20 for cancer therapy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer, 188824.

Jiang, Y., Liu, Y., Tan, X., Yu, S., and Luo, J. 2019. TPX2 as a Novel Prognostic Indicator and Promising Therapeutic Target in Triple-negative Breast Cancer. Clin Breast Cancer 19: 450-455. .

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]

Kelly, J., Moyeed, R., Carroll, C., Albani, D., and Li, X. 2019. Gene expression meta-analysis of Parkinson's disease and its relationship with Alzheimer's disease. Molecular Brain 12: 1-10.

Latha, N. R., Rajan, A., Nadhan, R., Achyutuni, S., Sengodan, S. K., Hemalatha, S. K., Varghese, G. R., Thankappan, R., Krishnan, N., Patra, D., and Warrier, A. 2020. Gene expression signatures: A tool for analysis of breast cancer prognosis and therapy. Critical Reviews in Oncology/Hematology 151: 102964.

Lin, X. J., Liu, H., Li, P., Wang, H. F., Yang, A. K., Di, J. M., Jiang, Q. W., Yang, Y., Huang, J. R., Yuan, M. L., and Xing, Z. H. 2020. miR-936 suppresses cell proliferation, invasion, and drug resistance of laryngeal squamous cell carcinoma and targets GPR78. Frontiers in Oncology 10: 60.

Liu, S., Gong, Y., Xu, X. D., Shen, H., Gao, S., Bao, H. D., Guo, S. B., Yu, X. F., and Gong, J. 2021. MicroRNA-936/ERBB4/Akt axis exhibits anticancer properties of gastric cancer through inhibition of cell proliferation, migration, and invasion. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences 37: 111-120.

Loh, H. Y., Norman, B. P., Lai, K. S., Rahman, N. M. A. N. A ,.Alitheen, N. B. M., and Osman, M. A. 2019. The regulatory role of microRNAs in breast cancer. International Journal of Molecular Sciences 20: 4940.

Lu, Y., Chen, X., Liu, F., Yu, H., Zhang, Y., Du, K., Nan, Y., and Huang, Q. 2022. Systematic pan cancer analysis identifies CDC45 as having an oncogenic role in human cancers. Oncology Reports 48: 1-16.

Matson, D. R., Denu, R. A., Zasadil, L. M., Burkard, M. E., Weaver, B. A., Flynn, C., and Stukenberg, P. T. 2021. High nuclear TPX2 expression correlates with TP53 mutation and poor clinical behavior in a large breast cancer cohort, but is not an independent predictor of chromosomal instability. BMC Cancer 21: 1-11.

Matthews, H. K., Bertoli, C., and de Bruin, R. A. 2022. Cell cycle control in cancer. Nature Reviews Molecular Cell Biology 23: 74-88.

Parashar, D., Geethadevi, A., Aure, M. R., Mishra, J., George, J., Chen, C., Mishra, M. K., Tahiri, A., Zhao, W., Nair, B., and Lu, Y. 2019. miRNA551b-3p activates an oncostatin signaling module for the progression of triple-negative breast cancer. Cell Reports 29: 4389-4406.

Shuaib, M., Prajapati, K.S., Singh, A.K., Kushwaha, P.P., Waseem, M. and Kumar, S., 2022. Identification of miRNAs and related hub genes associated with the triple negative breast cancer using integrated bioinformatics analysis and in vitro approach. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 40, 11676-11690.

Won, K. A., and Spruck, C. 2020. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives. International Journal of Oncology 57: 1245-1261.

Xu, T., Dong, M., Li, H., Zhang, R., and Li, X. 2020. Elevated mRNA expression levels of DLGAP5 are associated with poor prognosis in breast cancer. Oncology Letters 19: 4053–4065.

Yin, L., Duan, J. J., Bian, X. W., and Yu, S. C. 2020. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Research 22: 1-13.

*****

How to cite this article:

Jahanafrooz, Z. 2025. Identification of hub genes and their related microRNAs in triple negative breast cancer. Nova Biologica Reperta 11: 1-11. (In Persian).

جهان افروز، ز. ۱۴۰۳. تعیین ژن‌هایhub و microRNAهای مربوط به آن‌ها در سرطان پستان از نوع سه گانه منفی. یافته‌های نوین در علوم زیستی ۱۱: ۱- ۱۸.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOI: 10.22034/.11.4.111]