

## Bioinformatics Evaluation and Signaling Network Analysis of Total Target mRNA and Related SNP Function in People with Gastric Cancer

Mohammadi Mahnaz<sup>1\*</sup>, Aminoroayaei Parisa<sup>2</sup>, Nazari Arezo<sup>2</sup>

• Received: 8 Dec 2022

• Accepted: 7 Mar 2023

**Introduction:** Stomach cancer is the fourth most common cancer and the second leading cause of cancer death in the world. In addition to significant costs, it imposes many problems on families that is a proper justification for identifying related biomarkers.

**Method:** The miRBASE website was used to find bioinformatics information. In addition, mirWALK and miRNASN databases were searched to find miRNAs information. To find cancer pathways, the DAVID and KEGG databases were adopted.

**Results:** The studies conducted on the first pathway reported that microRNA and has-miR-10a-3p, through binding to rs1049216 in the CASP3 gene, by exerting an inhibitory effect on this gene, prevents the development of cancer. In the second pathway, microRNA and has-miR-296-3p, by binding to rs1564483 in the BCL2 gene, by exerting an inhibitory effect on this gene, causes cancer. In the third pathway, microRNA and has-miR-194-3p, through binding to rs7177 in the CCND1 gene, by exerting an inhibitory effect on this gene, prevents the development of cancer.

**Conclusion:** In this research, cancer pathways involved in cancer were predicted. By finding three SNPs on specific regions of the three above-said genes, we found that these SNPs can be the cause of stomach cancer and can be introduced as biological biomarkers.

**Keywords:** Bioinformatics, micro RNA, Gastric Cancer, SNP, Targeted Medicine, Helicobacter pylori

• **Citation:** Mohammadi M, Aminoroayaei P, Nazari A. Bioinformatics Evaluation and Signaling Network Analysis of Total Target mRNA and Related SNP Function in People with Gastric Cancer. Journal of Health and Biomedical Informatics 2023; 10(1): 18-27. [In Persian] doi: [10.34172/jhbmi.2023.11](https://doi.org/10.34172/jhbmi.2023.11)

1. Ph.D. of Biology, Assistant Professor, Department of Biology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

2. M.Sc. Biotechnology, Department of Biotechnology, Medicine Branch, Tehran, Islamic Azad University, Tehran, Iran

\***Corresponding Author:** Mahnaz Mohammadi

**Address:** Islamic Azad University, Sayad Shirazi St., Prayer Square, Islamshahr, Tehran

• **Tel:** 02156358105 • **Email:** m-mohamadi@iiu.ac.ir

© 2023 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

## ارزیابی بیوانفورماتیک و سیگنالی مجموع mRNA هدف و عملکرد SNP مرتبط با آن در افراد مبتلا به سرطان معده

مهناز محمدی<sup>۱\*</sup>، پریسا امین الرعایانی<sup>۲</sup>، آرزو نظری<sup>۲</sup>

• دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۹/۱۷ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱۲/۱۶

**مقدمه:** سرطان معده در جهان به عنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می‌شود. که علاوه بر هزینه‌های قابل توجه، مشکلات عدیده‌ای را بر خانواده‌ها تحمیل نموده که خود توجه مناسبی جهت شناسایی بیومارکرهای مرتبط می‌باشد. **روش:** برای یافتن اطلاعات بیوانفورماتیک از وبسایت miRBASE استفاده شد. همچنین پایگاه های داده mirWALK و miRNASN برای یافتن اطلاعات مربوط به miRNA جستجو شدند. برای یافتن مسیر سرطانی از پایگاه های داده DAVID database و Kegg استفاده شد.

**نتایج:** مطالعات انجام شده در اولین مسیر، میکرو RNA، has-miR-10a-3p، با اتصال به rs1049216 در ژن CASP3، با اعمال اثر مهار بر این ژن، از ایجاد سرطان جلوگیری می‌نماید. در دومین مسیر، میکرو RNA، has-miR-296-3p، با اتصال به rs1564483 در ژن BCL2، با اعمال اثر مهار بر این ژن، باعث ایجاد سرطان می‌شود. در سومین مسیر، میکرو RNA، has-miR-194-3p، با اتصال به rs7177 در ژن CCND1، با اعمال اثر مهار بر این ژن، از ایجاد سرطان جلوگیری می‌نماید. **نتیجه گیری:** در این پژوهش مسیرهای سرطانی ای پیش‌بینی شد که دخیل در سرطان معده هستند، با یافتن سه SNP بر روی مناطق خاصی از این سه ژن، دریافتیم که این SNP ها می‌توانند عامل ایجاد سرطان معده باشند و می‌توانند به عنوان بیومارکرهای زیستی معرفی و به کار روند.

**کلیدواژه‌ها:** بیوانفورماتیک، میکرو RNA، سرطان معده، SNP، درمان هدفمند، هلیکوباکتریلوری

**ارجاع:** محمدی مهناز، امین الرعایانی پریسا، نظری آرزو. ارزیابی بیوانفورماتیک و آنالیز شبکه مولکولی و سیگنالی مجموع mRNA هدف و عملکرد SNP مرتبط با آن در افراد مبتلا به سرطان معده. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۲؛ ۱۰(۱): ۲۷-۱۸. doi: 10.34172/jhbmi.2023.11

۱. دکترای زیست‌شناسی، استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۲. کارشناس ارشد بیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده علوم پزشکی آزاد تهران، ایران

\* نویسنده مسئول: مهناز محمدی

آدرس: تهران، اسلامشهر، میدان نماز، خیابان صیاد شیرازی، دانشگاه آزاد اسلامی

• Email: m-mohamadi@iaau.ac.ir

• شماره تماس: ۰۲۱۵۶۳۵۸۱۰۵

## مقدمه

سرطان به دلیل رشد غیر طبیعی سلول‌های بدن به وجود می‌آید و در واقع سلول‌های بدن رشد عادی خود را از دست می‌دهند و شروع به تکثیر غیر عادی می‌کنند. این موضوع باعث تخریب سلول و بافت‌های سالم بدن می‌شود. سرطان را می‌توان یک بیماری ژنتیکی تعریف کرد که باعث رشد و تکثیر کنترل نشده سلول‌ها و در نهایت سبب تشکیل تومور از طریق مجموعه‌ای از جهش‌های ارثی یا اکتسابی در هر قسمتی از بدن می‌شود [۱]. سرطان معده یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌ها در سرتاسر جهان می‌باشد، شیوع این سرطان ناشی از فرآیند ایجاد بافت سرطانی در معده چند مرحله بوده و جزء بیماری‌های چند عاملی دسته‌بندی می‌شود و دلیل آن هم ایجاد سرطان بر اثر وجود عوامل عفونی، محیطی و ژنتیکی در افراد می‌باشد [۲،۳]. اگرچه بروز آن با پیشرفت‌های تکنولوژیک کاهش یافته است [۴]. سرطان معده در مناطق و گروه‌های قومی مختلف جهان با سرعت‌های متفاوتی رخ می‌دهد. با وجود پیشرفت در شناسایی و درمان، سرطان معده تنها ۲۰ درصد نرخ بقای ۵ ساله دارد. بر اساس ویژگی‌های بافت‌شناسی، ژنوتیپ‌ها و فنوتیپ‌های مولکولی، طبقه‌بندی سرطان معده، به محققان کمک می‌کند تا تفاوت‌های بین زیرگروه‌ها را درک کنند و شناسایی زود هنگام، پیشگیری و درمان را بهبود بخشند [۵-۷]. هلیکوباکتریلوری یک باکتری باسیلی شکل کوچک گرم منفی با تحرک بسیار زیاد است که در لایه مخاطی معده انسان، عفونت ایجاد می‌نماید. این باکتری در سال ۱۹۸۴ کشف شده و تاکنون ارتباط آن با التهاب معده و زخم معده مشخص شده است [۸،۹]. عفونت هلیکوباکتریلوری عامل بسیار مهم و تأثیرگذاری در ایجاد خطر ابتلاء به سرطان معده بوده و به نوعی این سرطان را از دیگر انواع سرطان متمایز می‌نماید [۱۰]. به طور کلی عفونت اولیه هلیکوباکتریلوری باعث ایجاد یک گاستریت خفیف می‌گردد در بعضی افراد این التهاب، به زخم معده منجر خواهد شد. در صورت ادامه روند بیماری‌زایی و عدم درمان زخم معده التهاب آتروفیک معده ایجاد خواهد شد، افرادی که دچار این نوع التهاب هستند در خطر ایجاد بدخیمی و سرطان قرار دارند [۱۱]. یکی از ژن‌هایی که در سرطان دخالت دارد، ژن CASP3 با نام کامل caspase3 است. این ژن از خانواده یوکاریوت‌ها است و در انسان پروتئین CASP3 را کد می‌کند. همچنین این ژن، CASP3، در ۲۵ بافت مختلف از انسان بیان دارد، اما بیشترین بیان آن در

دوازدهه و روده کوچک است. CASP3ها نقش مهمی در گسترش و پیشرفت سرطان دارند. CASP3، گروهی از آنزیم‌ها هستند که به خانواده پروتئازها تعلق دارند و خانواده‌ای از پروتئازهای آسپارات می‌باشند، و نقش مهمی در مرگ برنامه ریزی شده سلول، آپوپتوز، یا پاپروپتوز، نکروپتوز و التهاب ایفا می‌کنند [۱۲]. یکی دیگر از ژن‌های دخیل در سرطان، که با نام کامل BCL2, apoptosis regulator شناخته می‌شود، از خانواده یوکاریوت‌ها است و در انسان پروتئین Apoptosis regulator Bcl-2 را کد می‌کند. همچنین این ژن، BCL2، در ۲۰ بافت مختلف از انسان بیان دارد، اما بیشترین بیان آن در تیروئید و طحال است. BCL2 عضو بنیان خانواده پروتئین‌های تنظیم کننده BCL-2 است، که یا با القا یا با مهار، مرگ و میر سلولی (آپوپتوز) را تنظیم می‌کنند. BCL-2 می‌تواند هم نقش القای آپوپتوز و مهار آپوپتوز را ایفا کنند. پروتئین BCL-2 به عنوان یک پروتئوونکوژن در سلول‌های ژرمینال در تنظیم فرآیند آپوپتوز سلولی دخالت می‌نماید [۱۶-۱۳]. ژن دیگری که در سرطان دخالت دارد، ژن CCND1 می‌باشد، که از خانواده یوکاریوت‌ها است و در انسان پروتئین cyclin D1 را کد می‌کند. همچنین این ژن، CCND1، در ۲۴ بافت مختلف از انسان بیان دارد، اما بیشترین بیان آن در پوست و کبد است. CCND1، زیر مجموعه هولو آنزیم‌ها است که پروتئین RB(RB1) را فسفریله می‌کند. پروتئین کدگذاری شده توسط این ژن متعلق به خانواده سیکلین‌ها است. سیکلین‌ها به عنوان تنظیم کننده‌های کیناز CDK عمل می‌کنند. نشان داده شده است که این پروتئین با پروتئین Rb سرکوبگر تومور ارتباط دارد و بیان این ژن به طور مثبت توسط Rb تنظیم می‌شود. CCND1 همچنین دارای نقش در رشد سلولی، متابولیسم و تمایز سلولی است. جهش، تقویت و یا بیان بیش از حد ژن CCND1 نقش مهمی در توسعه چندین سرطان در انسان را دارد. از جمله: آدنوم پاراتیروئید، سرطان پستان، سرطان روده بزرگ، لنفوم، ملانوم و سرطان پروستات [۱۷،۱۸]. از زمان کشف اولین مولکول miRNA تا به امروز حدود ۲۰ سال می‌گذرد و تحقیقات در این زمینه رشد قابل ملاحظه‌ای داشته است. میکرو ریبونوکلیک اسیدها، miRNA ریبونوکلیک اسیدهای غیر کد کننده‌ای هستند که از نظر تکاملی محافظت شده می‌باشند (miRNA(microRNA) [۱۹]. این ملکول‌ها نقش مهمی را در فرآیند تنظیم بیان ژنی ایفا

مطالعات ژنتیکی، به عنوان مثال Microarray و مطالعات پروتئومیک است [۲۳،۲۴]. KEGG برای تحقیق در حوزه بیوانفورماتیک مورد استفاده قرار می‌گیرد، از جمله تجزیه و تحلیل داده‌ها در ژنومیک، متاژنومیک، متابولومیک و دیگر مطالعات اومیک، مدل‌سازی و شبیه‌سازی در زیست‌شناسی و تحقیق و ترجمه در زمینه توسعه دارو. KEGG یک پایگاه دانش مرجع برای اتصال ژنوم به زندگی را از طریق فرآیند نقشه برداری PATHWAY فراهم می‌کند. برای یافتن مسیر سرطانی از پایگاه داده‌ای DAVID database و Kegg استفاده شد [۲۵-۲۹].

### نتایج

از طریق سایت NCBI اطلاعات کلی از ژن CASP3 به دست آمد. ژن CASP3، در کروموزوم ۴ انسانی (4q35.1) قرار دارد و دارای ۹ اگزون است. پلی مورفیسم rs1049216 نیز بر روی کروموزوم ۴ انسان و در موقعیت کروموزومی 184628935 قرار دارد. این SNP دارای MAF:0.4028 می‌باشد، طبق اطلاعاتی که از پایگاه miRNA SNP به دست آمد که در جدول ۱ مشاهده می‌شود این SNP بر روی رشته REVERSE قرار دارد و اتصال این میکرو RNA (has-miR-10a-3p)، به این SNP، gain است. یعنی قدرت اتصال از حالتی که در جایگاه اتصال این میکرو RNA آلل مائور (A) باشد نسبت به زمانی که آلل مینور (G) باشد افزایش می‌یابد. این پلی مورفیسم با داشتن انرژی آزاد گیبس -12,40 در حالت موتانت، تمایل زیادی به اتصال به has-miR-10a-3p دارد. این میکرو RNA با اعمال اثر مهار بر این ژن (CASP3)، که یک انکوژن است، باعث جلوگیری از سرطان می‌شود.

**مسیرهای بیوانفورماتیکی مرتبط با has-miR-10a-3p**  
برای این میکرو RNA در سایت KEGG مسیر شکل ۱ به دست آمد که در این مسیر میکرو RNA مورد نظرمان، با اعمال اثر بر روی ژن CASP3 و مهار آن، باعث جلوگیری از سرطان با مهار آپوپتوز می‌شود. همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، ژن CASP3 در این مسیر سرطانی، با اعمال اثر مهار بر has-miR-10a-3p، در انتها به (EVADING Apoptosis) جلوگیری از آپوپتوز منتهی می‌شود و از ایجاد سرطان جلوگیری می‌کند.

می‌کنند. بسیاری از مطالعات بیانگر ارتباط میان miRNAها، آغاز، پیشرفت، تشخیص و پروگنوز سرطان بوده‌اند. در سرطان معده miRNAها با فرآیندهای متاستاز و مقاومت به شیمی‌درمانی ارتباط گسترده‌ای دارند. در اکثر موارد miRNAها مرتبط با سرطان معده، باعث تنظیم مسیرهای بیوشیمیایی مختلف می‌شوند و قادر به ایفای عملکرد خود به صورت شبکه‌ای می‌باشند. مطالعات اخیر حاکی از نقش تغییرات تک نوکلئوتیدی (SNP) موجود در miRNAها با سبب‌شناسی و اعطای سرطان‌زایی می‌باشند. تغییرات تک نوکلئوتیدی در بسیاری از بخش‌های شبکه miRNAها، شامل ژن‌های miRNA، نقاط اتصال miRNA و ژن‌های دخیل در پردازش miRNA رخ می‌دهند. تغییرات SNP رخ داده در ژن‌های miRNA قادر به تغییر عملکرد فرآیندهای رونویسی و پردازش miRNA در مراحل فرآوری رونوشت اولیه می‌باشند [۲۰]. هدف اصلی از این تحقیق پیش‌بینی مسیرهای سرطانی دخیل در سرطان معده است که در این مسیر، ارتباط پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی با سرطان معده و چگونگی اثر تنظیمی miRNA بر روی این پلی مورفیسم‌ها در ابتلا به سرطان معده بررسی شود.

### روش

برای یافتن و بررسی مسیرها از سایت miRBAS استفاده شد. mirWALK اولین پایگاه داده‌ای است که می‌توان اطلاعات اولیه‌ای در مورد miRNA به دست آورد. MiRBase شامل میکرو RNAهای متعلق به گونه‌های مختلف است، که در نسخه ارائه شده در سال ۲۰۱۴، داده‌ها برای ۷۳ گونه در دسترس می‌باشد [۲۱].

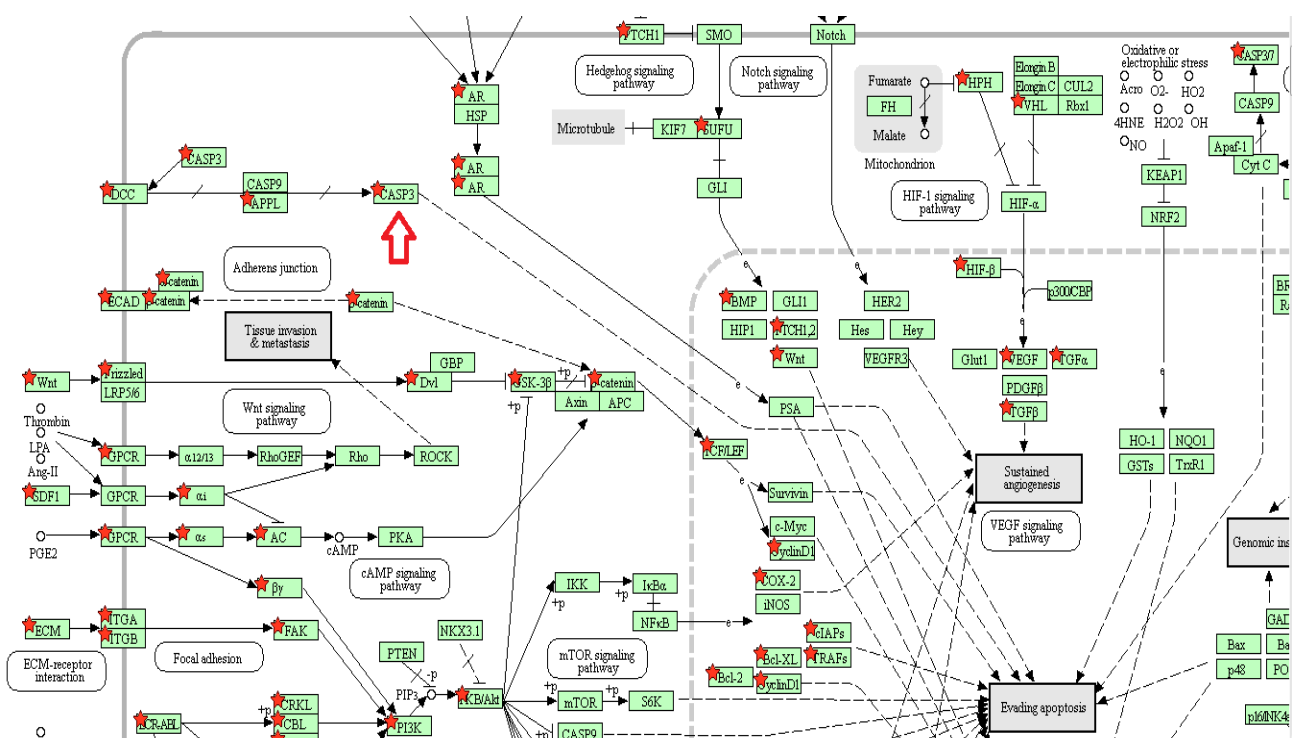
miRNA SNP پایگاه داده‌ای است که از طریق آن می‌توان ژن‌ها و یا miRNAهایی که در یک مسیر سرطانی اثر می‌گذارند را جستجو کرد و از طریق آن می‌توان ارتباط بین میکرو RNA و SNP را بررسی کرد و هدف اصلی آن است که همه این SNPهای موجود مرتبط با میکرو RNA را مشخص کند، چرا که مطالعات نشان داده است که SNPها در سایت‌های هدف یا ژن‌های MIRNA با بیماری‌ها، مرتبط هستند [۲۲]. DAVID یک منبع بیوانفورماتیک آنلاین است که توسط آزمایشگاه ایمونوپاتوژن و بیوانفورماتیک (LIB) ساخته شده است. تمام ابزارهای موجود در منابع بیوانفورماتیکی DAVID برای تفسیر کاربردی از لیست‌های ژن‌های بزرگ مشتق شده از

جدول ۱: اطلاعات نحوه اتصال rs1049216 با جایگاه 3'UTR ژن CASP3 سایت MIRSNP

| miRNA          | miRNA exp. <sup>①</sup> | SNP in gene 3'UTR <sup>②</sup>                    | Gene exp. <sup>③</sup> | ΔΔG <sup>④</sup>            | miRNA/SNP-target duplexes <sup>⑤</sup>                                                                  | LD SNP <sup>⑥</sup> | Effect <sup>⑦</sup> |
|----------------|-------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| hsa-miR-10a-3p | 3.45                    | CASP3<br>NM_004346<br>rs1049216<br>chr4:185550089 | 788.40                 | Wild: -10.60<br>SNP: -12.40 | rs1049216: A --> G<br>miRNA: 3'auaaggggaUCUAUGCUUAAAc5'<br>         <br>UTR: 5'aaacattgaAGTAAGGAATTT13' | ×                   | gain                |

miR-296-3p به این SNP، gain است، یعنی قدرت اتصال از حالتی که در جایگاه اتصال این میکرو RNA آلل ماژور (C) باشد نسبت به زمانی که آلل مینور (T) باشد افزایش می‌یابد. این پلی مورفیسم با داشتن انرژی آزاد گیبس -29,30 در حالت موتانت، تمایل زیادی به اتصال به has-miR-296-3p دارد. این میکرو RNA با اعمال اثر مهارى بر این ژن (BCL2)، که یک پروتوانکوژن است، باعث ایجاد سرطان می‌شود.

برای دو ژن BCL2 و CCND1 نیز به همین ترتیب در سایت‌های MIRBASE، MIRSNP، NCBI، KEGG اطلاعاتی در مورد MIRNA و SNP و نحوه اتصالات آن‌ها به دست آمد. ژن BCL2 در کروموزوم ۱۸ انسانی (18q21.33) قرار دارد و دارای ۶ اگزون است. پلی مورفیسم rs1564483 نیز بر روی کروموزوم ۱۸ انسان و در موقعیت کروموزومی 63127421 قرار دارد. این SNP دارای MAF:0.2226 می‌باشد. این SNP بر روی رشته REVERSE قرار دارد و اتصال این میکرو-RNA (has-miR-296-3p) به این SNP، gain است، یعنی قدرت اتصال از حالتی که در جایگاه اتصال این میکرو RNA آلل ماژور (C) باشد نسبت به زمانی که آلل مینور (T) باشد افزایش می‌یابد. این پلی مورفیسم با داشتن انرژی آزاد گیبس -29,30 در حالت موتانت، تمایل زیادی به اتصال به has-miR-296-3p دارد. این میکرو RNA با اعمال اثر مهارى بر این ژن (BCL2)، که یک پروتوانکوژن است، باعث ایجاد سرطان می‌شود.

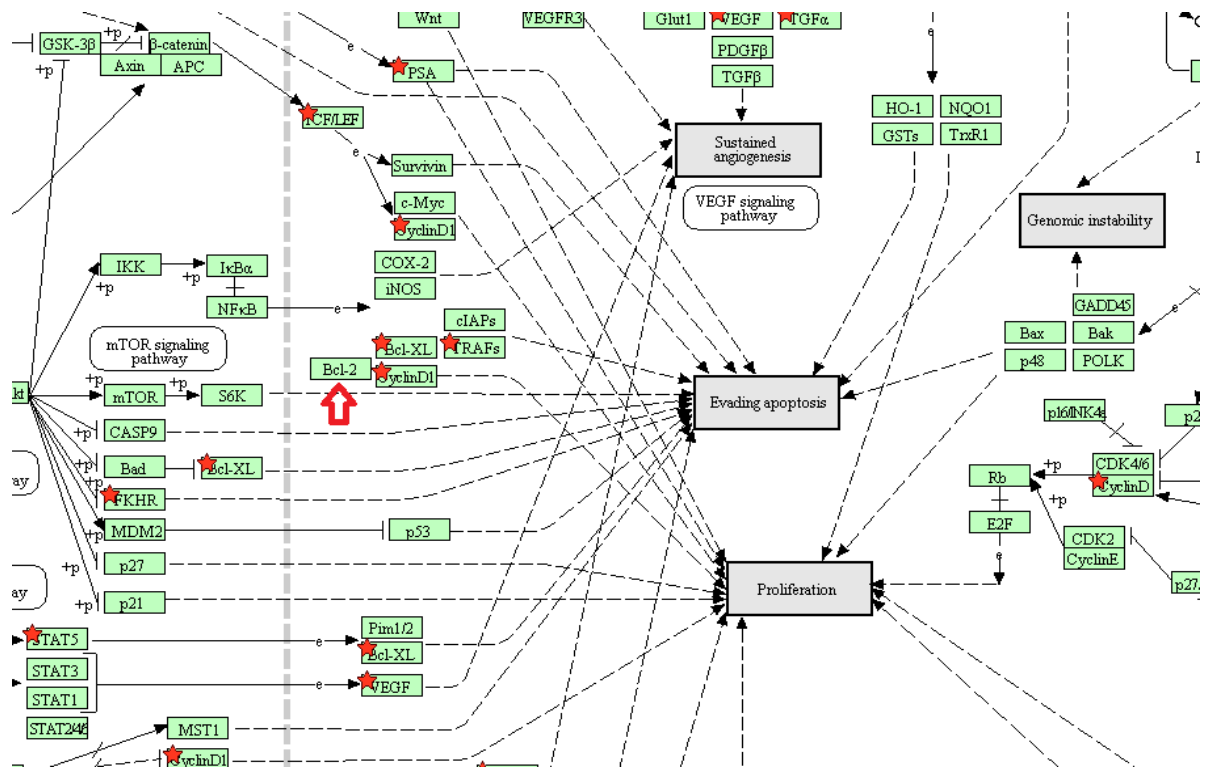


شکل ۱: مسیرهای بیوانفورماتیک مرتب با has-miR-10a-3p و اثر آن بر ژن CASP3

## مسیرهای بیوانفورماتیکی مرتبط با has-miR-296-3p

در این مسیر میکرو RNA مورد نظرم، با اعمال اثر بر روی ژن BCL2 و مهار آن، باعث ایجاد سرطان می‌شود. همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، ژن BCL2 در این مسیر

سرطانی، با اعمال اثر مهار کننده has-miR-10a-3p، در انتها به (proliferation) تکثیر منتهی می‌شود و با مهار ژن BCL2، باعث ایجاد سرطان می‌شود.



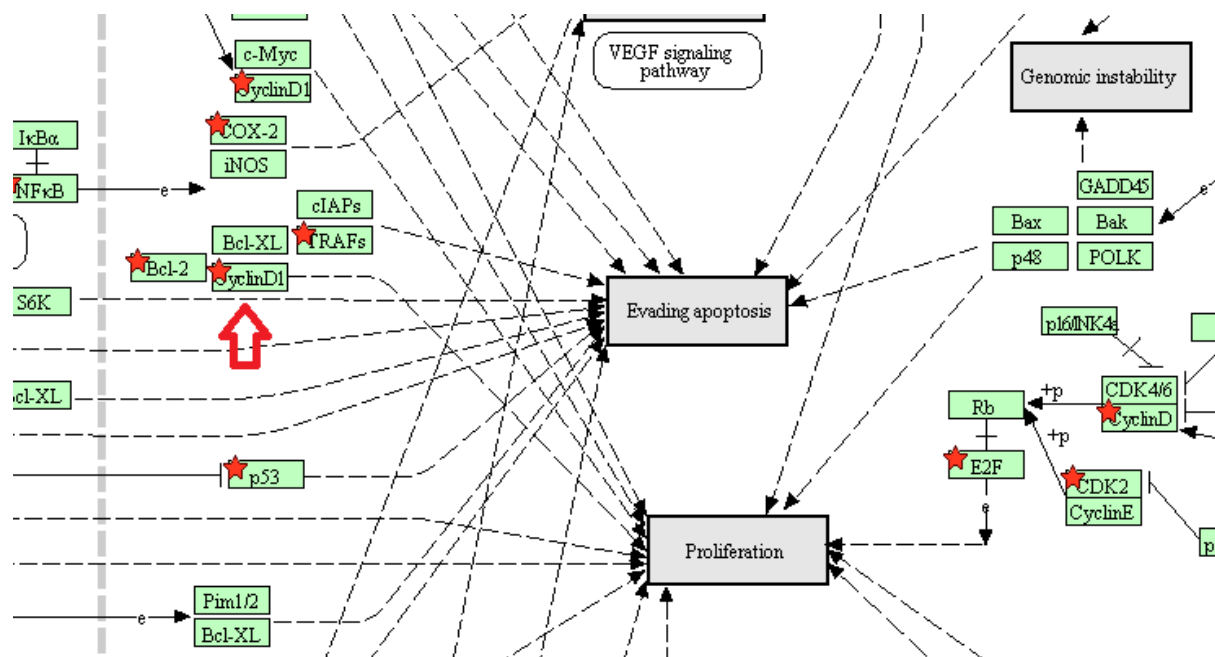
شکل ۲: مسیرهای بیوانفورماتیکی مرتبط با has-miR-296-3p و اثر آن بر ژن BCL2

اتصال به has-miR-194-3p دارد. این میکرو RNA با اعمال اثر مهاری بر این ژن (CCND1) که یک انکوژن است، از سرطان جلوگیری می‌کند.

## مسیرهای بیوانفورماتیکی مرتبط با has-miR-194-3p

در این مسیر میکرو RNA مورد نظرم، با اعمال اثر مهاری بر روی ژن CCND1 و مهار آن، باعث ایجاد سرطان می‌شود همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، ژن CCND1 در این مسیر سرطانی، با اعمال اثر مهاری has-miR-10a-3p، در انتها به (proliferation) تکثیر منتهی می‌شود و باعث ایجاد سرطان می‌شود.

ژن CCND1 در کروموزوم ۱۱ انسانی (11q13.3) قرار دارد و دارای ۵ اگزون است. پلی مورفیسم rs7177 نیز بر روی کروموزوم ۱۱ انسان و در موقعیت کروموزومی ۶۹۶۵۱۳۴۷ قرار دارد. این SNP دارای MAF:0.4910 می‌باشد. این SNP بر روی رشته Forward قرار دارد و اتصال این میکرو RNA (has-miR-194-3p) به این SNP، gain است، یعنی قدرت اتصال از حالتی که در جایگاه اتصال این میکرو RNA آلل ماژور (C) باشد نسبت به زمانی که آلل مینور (A) باشد افزایش می‌یابد. این پلی مورفیسم با داشتن انرژی آزاد گیبس -30,90 در حالت موتانت، تمایل زیادی به



شکل ۳: مسیرهای بیوانفورماتیکی مرتبط با has-miR-194-3p و اثر آن بر ژن CCND1

### بحث و نتیجه‌گیری

که گفته شد، این ژن در انواع سرطان‌ها نقش ایفا می‌کند و بیان آن به گونه‌ای است که در تنظیم مسیرهای سرطانی دخیل دارد. میکرو RNA موردنظر، has-miR-10a-3p، نیز در سرطان‌های رحم و تیروئید بررسی شده است [۳۴، ۳۵]. در این تحقیق، ژن CASP3 با میکرو RNA، has-miR-10a-3p، در سرطان معده بررسی شد و یک مسیر سرطانی را پیش بینی نمود. این مسیر، در سایت KEGG یافت شد که در این مسیر، میکرو RNA موردنظر، has-mir-10a-3p با اعمال اثر بر روی ژن CASP3 و مهار آن، باعث جلوگیری از سرطان با مهار آپوپتوز می‌شود. در سایت DAVID، مسیر ژن CASP3 در نهایت به Evading Apoptosis (جلوگیری از آپوپتوز) منتهی می‌شود و از ایجاد سرطان جلوگیری می‌کند.

اولین ژن ضد سرطانی که کشف شد BCL-2 بود. در واقع بنیان‌گذار خانواده ژن BCL-2، به دلیل دخالت در ترجمه‌های کروموزومی [۱۴، ۱۸] توسط Tsujimoto در سال ۱۹۸۵ در لنفوم B انسانی مشاهده و کشف شد. البته فعال شدن ژن BCL-2 نیز گاهی در بدخیمی‌های انسانی مانند سرطان‌های ریه نیز وجود دارد که در سال‌های ۱۹۹۴ و ۱۹۹۷ به آن پی برده

سرطان معده در جهان به عنوان چهارمین سرطان شایع و دومین عامل مرگ بر اثر سرطان شناخته می‌شود. سرطان معده، یک سرطان ناهمگن کلاسیک با پیچیدگی مولکولی، به عنوان یکی از تهاجمی‌ترین تومورها شناخته شده است [۳۰]. با پیشرفت تکنولوژی، سرطان معده از نظر ناپایداری ژنومی بسیار پیچیده می‌باشد. ژن‌های متفاوت بیان شده، ناهمگنی اپی ژنتیکی، انواع ژنتیکی و پروتئین ناهمگونی، دیده می‌شود. با این وجود، نشانگرهای زیستی جدید به ایجاد شبکه مولکولی کمک کرده اند، تا سرطان معده، درک ما را، از ناهمگنی سرطان معده، بهبود بخشد و باعث شناسایی زیر گروه‌های ژنتیکی مرتبط با ویژگی‌های فردی شود [۳۱]. اگر سرطانی شدن سلول‌ها را فرآیندی چند عاملی، ناشی از اثرات موازی محیط و ژنتیک بدانیم، در مورد عوامل خطر محیطی ایجاد سرطان معده می‌توان به نقش عفونت هلیکوباکتر پیلوری، سبک زندگی و تغذیه نیز اشاره نمود [۳۲، ۳۳].

بیان ژن کاسپاز ۳ در کارسینوم معده مردان در سال ۲۰۰۴ نیز بررسی شد و نشان داد که CASP3 یک عامل پیش آگهی مستقل در بیماران مبتلا به سرطان معده است و از طریق مهار فعال سازی کاسپاز ۳ می‌توان از آپوپتوز جلوگیری کرد. همان‌طور

شد. براساس مطالعات و شواهد در سال ۱۹۹۴، به نظر می‌رسد که BCL-2 عامل مؤثری در پیش آگهی سرطان پستان باشد. همان‌گونه که گفته شد، در سرطان الگوی شایع و بیان BCL2 بحث انگیز است و بعضی از اعضای این خانواده ضد آپوپتوز هستند، در حالی که دیگر اعضا پروآپوپتوز هستند. در سال ۱۹۹۲، بررسی شد که ژن BCL-2 یک انکوژن در بروز سرطان پروستات به شمار می‌رود. همان‌گونه که بررسی شد، این ژن در سرطان‌های مختلف دخیل است و بیان آن به نحوی در تنظیم مسیرهای سرطانی دخیل است. میکروRNA مورد نظر که بر این ژن اثر می‌گذارد، has-miR-296-3p، نیز طبق اطلاعات به دست آمده از پژوهش‌ها، در سرطان‌های ریه و پانکراس بررسی شده است [۳۶]. در این تحقیق، ژن BCL2 با میکروRNA has-miR-296-3p در سرطان معده بررسی شد و یک مسیر سرطانی را پیش بینی نمود. این مسیر در سایت KEGG یافت شد؛ که در این مسیر، میکروRNA مورد نظرم، hsa-miR-296-3p، با اعمال اثر مهار بر این ژن، BCL2، که در این مسیر یک پروتوانکوژن است و از آپوپتوز جلوگیری می‌کند، باعث ایجاد سرطان می‌شود. این مسیر سرطانی در سایت DAVID، مسیر pathway in cancer، است که در این مسیر، مهار ژن CCND1 در نهایت به proliferation یا تکثیر منجر می‌شود که همان ایجاد سرطان است.

طبق مطالعات انجام شده در سال ۱۹۹۴، ژن CCND1، یک انکوژن معرفی شد که در پیشرفت تومور نقش دارد. در همین سال، ژن سیکلین D1 در کارسینوم سلول سنگفرشی سر و گردن نیز بررسی شد. این ژن به عنوان یک انکوژن در این بیماری معرفی شد که به دلیل اختلالات در کروموزوم 11q13 ایجاد می‌شود. در سال ۲۰۰۷ بررسی شد که تقریباً ۱۵٪ از تمام تومورهای پستان در منطقه 11q13 تقویت می‌شوند. بر طبق پژوهش‌های موجود در سال ۲۰۱۰ و ۲۰۱۸ Cyclin D1 در حال حاضر به عنوان یکی از مهم‌ترین انکوژن‌های انسانی شناخته شده است که در پاتوژنز انواع مختلف تومور دخیل هستند [۱۳]. این ژن علاوه بر سرطان‌های سینه و سلول سنگفرشی سر و گردن و مری، در سرطان مثانه نیز دخیل است. به طور کلی جهش‌های موجود در ژن CCND1، در همه سرطان‌ها با فراوانی بسیار کم وجود دارد. همچنین طبق اطلاعات به دست آمده از مقالات، میکروRNA مورد نظرم has-miR-194-

3p، که بر این ژن، CCND1، اثر می‌گذارد در سرطان‌های مزمن ریوی و سرطان پستان بررسی شده است [۱۳، ۱۴]. طبق اطلاعات به دست آمده از مطالعات، ارتباط این دو ژن، BCL2 و CCND1 در سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم و سرطان سلول سنگفرشی مری بررسی شده است، ولی در سرطان معده تحقیقی در ارتباط با تأثیر این دو ژن در این مسیر انجام نشده است (شکل ۳)، ژن BCL2 بر ژن CCND1 اثر گذاشته و باعث سرطان می‌شود، چرا که مسیر به proliferation (تکثیر) منتهی می‌شود. در اصل ژن BCL2 که یک پروتوانکوژن است و از آپوپتوز جلوگیری می‌کند، توسط میکروRNA، مهار شده و باعث می‌شود که ژن CCND1 که یک انکوژن است، باعث ایجاد سرطان شود [۳۷]. در این تحقیق، ژن CCND1 با میکروRNA has-miR-194-3p در سرطان معده بررسی شد و یک مسیر سرطانی را پیش بینی نمود. این مسیر در سایت KEGG یافت شد که در این مسیر، میکروRNA مورد نظرم، has-miR-194-3p، با اعمال اثر مهار بر ژن CCND1، که یک انکوژن است، از ایجاد سرطان جلوگیری می‌کند. این مسیر سرطانی در سایت DAVID، مسیر pathway in cancer، است که در این مسیر، مهار ژن CCND1 در نهایت به proliferation یا تکثیر منجر می‌شود.

در این مطالعه به سه ژن از طریق دیتاست‌های گفته شده در متن رسیدیم، که در ایجاد سرطان معده نقش داشتند که می‌توان یک پیشنهاد نوین برای بررسی این مسیرها به صورت بالینی باشد.

### تشکر و قدردانی

این تحقیق، برگرفته از پایان‌نامه‌ای تحت عنوان ارزیابی بیوانفورماتیک و سیگنالی مجموع mRNA هدف و عملکرد SNP مرتبط با آن در افراد مبتلا به سرطان معده می‌باشد، که تمام منشور اخلاقی در آن رعایت و در دانشگاه آزاد واحد علوم پزشکی تهران انجام گرفته است. بدین‌وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از کلیه کسانی که در این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، اعلام می‌نماییم.

### تعارض منافع

استفاده از این تحقیق هیچ گونه تعارض منافی برای نویسندگان ندارد.

## References

- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50(3):378-81. doi: 10.1136/gut.50.3.378.
- Zabaleta J. Multifactorial etiology of gastric cancer. *Methods Mol Biol* 2012;863:411-35. doi: 10.1007/978-1-61779-612-8\_26.
- Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;114(6):1169-79. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70422-6
- Schinzari G, Cassano A, Orlandi A, Basso M, Barone C. Targeted therapy in advanced gastric carcinoma: the future is beginning. *Curr Med Chem* 2014;21(8):1026-38. doi: 10.2174/0929867321666131129124054
- De Re V, Brisotto G, Repetto O, De Zorzi M, Caggiari L, Zanussi S, et al. Overview of epstein-barr-virus-associated gastric cancer correlated with prognostic classification and development of therapeutic options. *Int J Mol Sci* 2020;21(24):9400. <https://doi.org/10.3390/ijms21249400>
- Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3): 251-61. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.021
- Neale KR, Logan RP. The epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori* infection in children. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9 Suppl 2:77-84.
- Moosazadeh M, Lankarani KB, Afshari M. Meta-analysis of the prevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and adults of Iran. *Int J Prev Med* 2016; 7: 48. doi: 10.4103/2008-7802.177893
- Goddard AF, Logan RP. Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* detection and eradication. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(3): 273-83. doi: 10.1046/j.1365-2125.2003.01941.x
- McColl KE, El-Omar E. How does *H. pylori* infection cause gastric cancer?. *Keio J Med* 2002;51 Suppl 2:53-6. doi: 10.2302/kjm.51.supplement2\_53.
- Kania J, Konturek SJ, Marlicz K, Hahn EG, Konturek PC. Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2003;48(2):266-71. doi: 10.1023/a:1021915124064.
- Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998;17(25):3225-36. doi: 10.1038/sj.onc.1202591.
- Slee EA, Harte MT, Kluck RM, Wolf BB, Casiano CA, Newmeyer DD, et al. Ordering the cytochrome c-initiated caspase cascade: hierarchical activation of caspases-2, -3, -6, -7, -8, and -10 in a caspase-9-dependent manner. *J Cell Biol* 1999;144(2):281-92. doi: 10.1083/jcb.144.2.281.
- Korsmeyer SJ, Wei MC, Saito MT, Weiler S, Oh KJ, Schlesinger PH. Pro-apoptotic cascade activates BID, which oligomerizes BAK or BAX into pores that result in the release of cytochrome c. *Cell Death & Differentiation* 2000;7(12):1166-73.
- Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nature Reviews Cancer* 2002;2(9):647-56.
- Inaba T, Matsushime H, Valentine M, Roussel MF, Sherr CJ, Look AT. Genomic organization, chromosomal localization, and independent expression of human cyclin D genes. *Genomics* 1992;13(3):565-74. [https://doi.org/10.1016/0888-7543\(92\)90126-D](https://doi.org/10.1016/0888-7543(92)90126-D)
- Musgrove EA, Caldon CE, Barraclough J, Stone A, Sutherland RL. Cyclin D as a therapeutic target in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2011;11(8):558-72.
- Ruan K, Fang X, Ouyang G. MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Letters* 2009;285(2):116-26.
- Akhavan AH, Ranji N, Habibollahi H. The Relationship between Gastric Carcinogenesis Susceptibility and Some SNPs in MicroRNA Genes in General Population of Ardabil Province. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2021;21(1):76-89. [In Persian]
- Nithin C, Thomas A, Basak J, Bahadur RP. Genome-wide identification of miRNAs and lncRNAs in *Cajanus cajan*. *BMC Genomics* 2017; 18: 878. doi: 10.1186/s12864-017-4232-2
- Gong J, Tong Y, Zhang HM, Guo AY. A database of miRNA related SNPs and their effects on miRNA function. *BMC Bioinformatics*. 2012; 13(Suppl 18): A2. doi: 10.1186/1471-2105-13-S18-A2
- Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nature Protocols* 2009;4(1):44-57.
- Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Collins JR, Alvord WG, Roayaei J, et al. The DAVID Gene Functional Classification Tool: a novel biological module-centric algorithm to functionally analyze large gene lists. *Genome Biol* 2007;8(9):R183. doi: 10.1186/gb-2007-8-9-r183.
- Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: integrating microRNA annotation and deep-sequencing data. *Nucleic acids Research* 2010;39(suppl\_1):D152-7. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq1027>
- Jie C, Xin V, Mengxuan F, Zhang Q, Gu Z, Guo A. miRNASNP-v3: a comprehensive database for SNPs and disease-related variations in miRNAs and miRNA targets. *Nucleic Acids Res*. 2021; 49(D1): D1276-D1281.
- Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009;136(2):215-33. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*. 2009;4(1):44-57. doi: 10.1038/nprot.2008.211.
- Kanehisa M, Goto S, Kawashima S, Nakaya A. The KEGG databases at GenomeNet. *Nucleic Acids Res* 2002;30(1):42-6. doi: 10.1093/nar/30.1.42.
- Jin Z, Jiang W, Wang L. Biomarkers for gastric cancer: Progression in early diagnosis and prognosis.

Oncology Letters 2015;9(4):1502-8. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.2959>

31. Hudler P. Challenges of deciphering gastric cancer heterogeneity. *World J Gastroenterology* 2015;21(37):10510-27. doi: 10.3748/wjg.v21.i37.10510

32. Yamada H, Ikegami M, Shimoda T, Takagi N, Maruyama M. Long-term follow-up study of gastric adenoma/dysplasia. *Endoscopy* 2004;36(05):390-6. doi: 10.1055/s-2004-814330

33. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115(3):642-8. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70143](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70143)

34. Gukovskaya AS, Pandol SJ. Cell death pathways in pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2004;4(6):567-86. doi: 10.1159/000082182

35. Reid MD, Bagci P, Adsay NV. Histopathologic assessment of pancreatic cancer: Does one size fit all? *J Surg Oncol* 2013;107:67-77. doi: 10.1002/jso.23194.

36. Tsujimoto Y. Cell death regulation by the Bcl-2 protein family in the mitochondria. *J Cell Physiol* 2003;195(2):158-67. doi: 10.1002/jcp.10254.

37. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat Res* 2011;717(1-2):1-8. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.03.009