بررسی ژن‌های مشترک سرطان پستان و چاقی به‌روش اولویت‌بندی ژن‌های کاندیدا

سبا گرشاسبی[1*]
داریوش سلیمی[2و3]
عباس دوستی[4]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲- گروه بیوانفورماتیک، آزمایشگاه سیستم بیولوژی و بیوانفورماتیک، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
۳- گروه بیوانفورماتیک، پژوهشکده فن‌آوری‌های نوین زیستی، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران.
٤- مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرکرد، شهرکرد، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، استاد معین، خیابان دستغیب، بهداشت غرب، آزمایشگاه قطب کشوری، اچ‌ای‌وی دانشگاه علوم پزشکی ایران تلفن: ٦٦٠٤٧٨٣١-٠٢١
E-mail: sabagarshasbi@ymail.com

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۹/۰۲ پذیرش: ۱۳۹٤/۰٤/۰۲ آنلاین: ۱۳۹٤/۰٦/۱٦

زمینه و هدف: گزارش‌های زیادی چاقی را به‌عنوان یک ریسک فاکتور مؤثر در ایجاد سرطان پستان تأیید می‌کند، اما ارتباط مولکولی چاقی و سرطان پستان هنوز به درستی روشن نیست. مطالعه حاضر با هدف بررسی اولویت ژن‌های مؤثر در ارتباط مولکولی چاقی و سرطان پستان انجام شد.

روش بررسی: این پژوهش از فروردین تا تیر ۱۳۹۳ در مرکز پژوهش‌های بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران به‌روش شبیه‌سازی رایانه‌ای برای الویت‌بندی ژن‌های مؤثر در ارتباط مولکولی چاقی و سرطان پستان انجام شد و از الگوریتم Multiple Data Sources برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. ژن‌های آموزشی از میان ژن‌هایی انتخاب شد که تأثیر آنها در یکی از اختلالات چاقی و سرطان پستان و یا در هر دو، در مطالعات پیشین تأیید شده بود. دو دسته ژن کاندیدا وارد مطالعه شدند. گروه اول ژن‌هایی که در پنج ناحیه کروموزومی مشترک چاقی و سرطان پستان قرار داشتند و گروه دوم ژن‌های حاصل از آنالیز نتایج میکروواری پژوهش Creighton و همکاران بودند.

یافته‌ها: تعداد ۷۲ ژن حاصل آنالیز میکروواری و ژن‌های پنج ناحیه‌ی کروموزومی، به چهار سبک اولویت‌بندی شدند که از این میان پنج ژن NTRK3, TNFRSF10B, F2, IGFALS و HSP90B1 در ۱۰ اولویت اول دو بار تکرار شده بود. این پنج ژن در ایجاد ارتباط مولکولی بین چاقی و سرطان پستان در اولویت قرار گرفتند.

نتیجه‌گیری: وجود ژن‌های مشترک بین سرطان پستان و چاقی نشانگر وجود ارتباط مولکولی بین این دو موضوع می‌باشد. در این پژوهش امکان تأثیر پلی‌مورفیسم ژن F2 در ایجاد سرطان پستان همراه با ریسک فاکتور چاقی تأیید شد که در پژوهش‌های گذشته مطرح نشده بود.

کلمات کلیدی: سرطان پستان، چاقی، ژن، شبیه‌سازی کامپیوتری.

مقدمه

سرطان و چاقی دو نگرانی بزرگ سلامت عمومی در جهان هستند که هر دو روندی رو به افزایش دارند.[1] سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در جمعیت زنان بالغ است که دومین علت مرگ ناشی از سرطان را در زنان به‌خود اختصاص می‌دهد. احتمال بروز این سرطان به‌میزان یک نفر از هر هشت زن و احتمال ابتلا به آن در تمام طول عمر ۱۲/۵٪ می‌باشد.[2]

چاقی خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان یائسه را ۵۰-۳۰٪ افزایش می‌دهد. پژوهش‌ها نشان داده است که چاقی با افزایش احتمال ابتلا به انواع کشنده سرطان و نیز بازگشت آن نیز مرتبط است. در زنان چاق با Body Mass Index (BMI) بیش از ٤۰، احتمال ابتلا به نوع کشنده سرطان پستان سه برابر زنانی با BMI کمتر از ۲۵ است و نیز تومورهای ER مثبت (Estrogen receptor (ER)-positive tumor) در این زنان بیش از زنان لاغر است.[3] ژنتیک و عوامل ارثی، ٤۰ تا ۷۰٪ بر تغییرات توده بدنی در افراد مؤثر است. در کنار تغییرات محیطی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

مثل افزایش مصرف خوراکی‌های پر کالری و کاهش فعالیت‌های بدنی، فاکتورهای ژنتیکی هم در مستعد کردن افراد برای چاقی مؤثر هستند.[۳] بیش از ۲۰۰ پژوهش مختلف ژن‌های کاندیدای مختلفی را در ارتباط با فنوتیپ چاقی مطرح می‌کنند، تعدادی از ژن‌ها که حداقل در بیش از پنج تحقیق مشترک بیان شده‌اند شامل پلی‌مورفیسم‌هایی از ژن beta-adrenergic receptors (b-AR2, b-AR3)، لپتین، گیرنده‌ی لپتین، Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ or PPARG)، UCP-1 UCP-2، UCP-3 و TNFα هستند.[۴]

شناخت علت و مکانیزم بیماری، نقطه آغازی جهت شناسایی راه‌های پیشگیری و درمان بیماری است. بیماری‌هایی مثل سرطان، دیابت و غیره ناشی از عملکرد چندین ژن و برهمکنش محصولات آنها و عوامل محیطی است. شناسایی تمام ژن‌هایی که بیان می‌شوند، برای تشخیص ژن‌های مؤثر در یک بیماری کار پرهزینه‌ای است، اما استفاده از روش اولویت‌بندی ژنی به‌جهت کاهش هزینه‌های پژوهش و افزایش سرعت پژوهش‌ها و مطالعات آینده می‌تواند مفید واقع شود.[۵]

مفهوم اولویت‌بندی ژن (Candidate gene prioritization) در واقع شامل رتبه‌بندی ژن‌های کاندیدا بر اساس ارتباط آنها در پروسه‌های بیولوژیک و انتخاب ژن‌های دارای اولویت جهت ادامه دادن آنالیز آنها در آینده است.[۵]

ژن کاندیدا ژنی است که عملکرد بیولوژیکی آن شناخته شده است یا ژن‌هایی با پیوستگی ناحیه ژنومیک هستند که به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم تنظیم‌کننده‌ی پروسه‌های انتقال صفات‌اند و در ایجاد تنوع مؤثر هستند.[۶]

به‌جهت انجام اولویت‌بندی ژنی انواع مختلفی از الگوریتم‌ها برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده می‌شود،[۷] الگوریتم Integrating multiple data sources یکی از همین الگوریتم‌ها است، که نرم‌افزار ENDEAVOUR بر اساس آن طراحی شده است.[۵]

به زبان ساده نرم‌افزار ENDEAVOUR جهت ترسیم جدول اولویت‌بندی ژن نیاز به تعدادی ژن آموزشی دارد. پژوهشگر ژن‌های شناخته‌شده در پروسه مورد پژوهش را به‌عنوان ژن آموزشی به نرم‌افزار می‌دهد. سپس این نرم‌افزار با به‌کارگیری ویژگی‌های الگوریتم به‌صورت آنلاین به جستجو در پایگاه داده‌ها پرداخته و مدلی ترسیم می‌کند که براساس آن ژن‌های کاندیدا را اولویت‌بندی می‌کند.[۵]

روش بررسی

این پژوهش از انواع تحقیقات شبیه‌سازی رایانه‌ای است که از فروردین تا تیر ۱۳۹۳ در مرکز پژوهش‌های بیوشیمی و بیوفیزیک دانشگاه تهران انجام شد. داده‌ها از منابع مختلف به‌صورت ناهمگن جمع‌آوری شده و سپس به‌منظور انجام اولویت‌بندی ژن، پایگاه‌های داده‌ها یکپارچه شدند.

انتخاب ژن‌های آموزشی: Elbers و همکارانش با استفاده از نرم‌افزار ENDEAVOUR به بررسی ژن‌های مشترک دو اختلال چاقی و دیابت نوع دو پرداختند و لیستی از ژن‌های کاندیدا را ارایه دادند. آنها برای ژن‌های آموزشی، مواردی را انتخاب کردند که در مقالات به‌عنوان ژن‌های تأثیرگذار در چاقی یا دیابت و یا هر دو به‌طور کامل تأیید شده بودند.[۸] با در نظر گرفتن این الگو، در این پژوهش ژن‌هایی را که در مقالات به‌عنوان ژن‌های شناخته‌شده‌ی مؤثر در پدیده‌های چاقی و سرطان پستان بود و نیز ژن‌های مؤثر در هر دو پدیده، به‌عنوان ژن‌های آموزشی انتخاب شد.

دو دسته ژن کاندیدا وارد مطالعه شدند. گروه اول ژن‌هایی که در پنج ناحیه کروموزومی مشترک چاقی و سرطان پستان قرار داشتند. در مطالعه کنونی برای انتخاب ژن‌های کاندیدای مناسب، پس از بررسی مقالات پنج منطقه‌ی کروموزومی مشترک بین چاقی و سرطان پستان پیدا شد که شامل 6q21-6q22.33،[۸-۱۰] 8q24،[۱۱و۱۲] 11p15.5،[۱۱] 17P13[۱۳و۱۴] و 17q23[۸و۱۴] است.

مناطق کروموزومی مشترک به‌عنوان ژن کاندیدا به نرم‌افزار ENDEAVOUR تحت جاوا داده شد.

گروه دوم ژن‌های کاندیدا شامل ژن‌های حاصل از آنالیز نتایج میکروواری پژوهش Creighton و همکاران بر روی بیماران مبتلا به سرطان پستان بودند.

آنالیز داده‌های میکروواری: در پژوهش اخیر بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروه اول بیمارانی با وزن نرمال و اضافه وزن و گروه دوم بیماران چاق بودند. سپس از طریق نرم‌افزار آنلاین GER2 (نرم‌افزار آنلاین R موجود در وب‌سایت GEO) داده‌های میکروواری

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

تحلیل شد. حاصل تحلیل میکروواری ۷۲ ژن بود، که میزان بیان این ژن‌ها در دو گروه بیمار تفاوت را نشان دادند. این ژن‌ها به‌عنوان ژن‌های کاندیدا برای مرحله بعدی پژوهش مورد استفاده قرار گرفتند. ژن‌های حاصل از تحلیل میکروواری به‌عنوان ژن‌های کاندیدا به نرم‌افزار ENDEAVOUR تحت وب داده شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: الگوریتم Multiple data sources، الگوریتم مورد استفاده در نرم‌افزار ENDEAVOUR است که جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از روش‌های Advanced machine learning methods (به‌عنوان نمونه، روش کرنل (Kernel methods)) به اولویت‌بندی ژن پرداخت.

یافته‌ها

جداول حاصل از اولویت‌بندی مورد بررسی قرار گرفت و ژن‌هایی که حداقل دو بار در ده اولویت اول قرار داشتند انتخاب شدند. بنابراین پس از اولویت‌بندیِ ژن‌های پنج ناحیه‌ی کروموزومی و ۷۲ ژن حاصل آنالیز میکروواری پنج ژن در الویت قرار گرفتند، که شامل پنج ژن NTRK3، F2، IGFALS، HSP90B1، TNFRSF10B بودند.

NTRK3: یک ژن کدکننده پروتیین است. پروتیین حاصل از این ژن Neurotrophic tyrosine kinase receptor یا GP145-TrkC نامیده می‌شود.[۱۶]

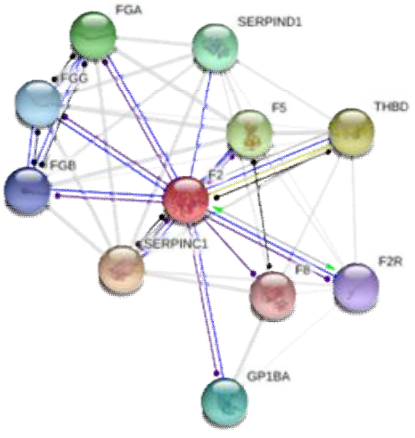
در واقع پروتیین TRKC گیرنده‌ای برای NT-3 است. TRKC یک گیرنده تیروزین کیناز پروتیین است و در مسیر سیگنال‌دهی نوروتروفین نقش دارد. سیگنال‌دهی حاصل از طریق این کیناز منجر به تمایز سلولی می‌شود و به‌احتمال نقشی در توسعه نورون‌های حسی بازی می‌کند. پروتیین TRKC یکی از اعضای مسیر MAPK می‌باشد.[۱۷]

F2: ژن کدکننده‌ی پروتیین ترومبین است. شکل ۱ توسط نرم‌افزارهای سایت www.string-db.org رسم شده و F2 را در شبکه ژنی به ترسیم می‌کشد. در این شبکه ژنی ارتباط ژن F2 با F5 قابل مشاهده است.[۱۶]

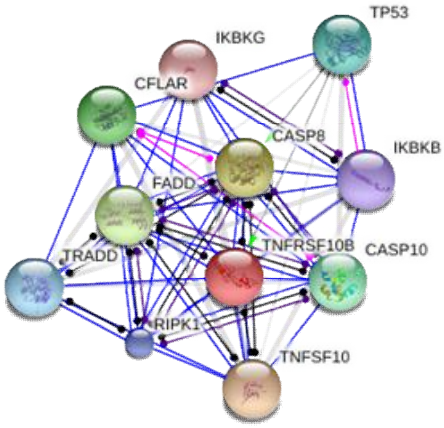
IGFALS: ژن کدکننده‌ی پروتیین ALS (Insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit) است. پروتیین کدشده توسط این ژن یک پروتیین سرمی است که به پروتیین فاکتور رشد شبه‌انسولین متصل می‌شود و موجب افزایش نیمه‌عمر آن می‌شود.[۱۶]

HSP90B1: در واقع این ژن کدکننده‌ی نوعی مولکول چاپرون به‌نام Tumor rejection antigen (Gp96) است. مولکول چاپرون در پردازش و حمل و نقل پروتیین‌های ترشحی نقش دارد. بیان این پروتیین با بسیاری از موارد پاتوژنیک و سرطان‌ها مرتبط است.

TNFRSF10B: پروتیین کدشده توسط این ژن به اسم Tumor necrosis factor receptor superfamily, member 10b از خانواده‌ی گیرنده‌های عامل نکروزکننده‌ی تومور است و تحریک آن در نهایت



شکل ۱: شبکه ژنی ارتباط ژن F2 با F5



شکل ۲: شبکه ژنی TNFRSF10B

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

شرایط آپوپتوز را فراهم می‌کند (حاوی یک دومین داخل سلولی مرگ است). شکل ۲ توسط نرم‌افزارهای سایت www.string-db.org رسم شده و TNFRSF10B را در شبکه ژنی به تصویر کشیده است. این شبکه ژنی ارتباط ژن TP53 را با ژن TNFRSF10B به نشان می‌دهد.[۱۶]

بحث

مطالعه حاضر به‌منظور بررسی ارتباط مولکولی چاقی با سرطان پستان به‌روش اولویت‌بندی ژنی (نرم‌افزار ENDEAVOUR) انجام شد تا ژن‌هایی که در ایجاد این ارتباط در اولویت بیشتری نسبت به سایر ژن‌ها هستند شناسایی شوند و در نهایت نتیجه‌گیری شد که ژن‌های NTRK3، F2، IGFALS، HSP90B1، TNFRSF10B نسبت به دیگر ژن‌ها در ایجاد ارتباط مولکولی در اولویت بیشتری قرار دارند. هرچند Masoudi Nejad و همکارانش روش اولویت‌بندی ژنی و الگوریتم‌ها و نرم‌افزارهای آنرا در مقاله‌ای مروری مورد بررسی قرار دادند[۵] اما به‌احتمال روش الویت‌بندی ژنی پیش از این پژوهش هرگز در ایران مورد استفاده پژوهشگران قرار نگرفته است و شاید در جهان، اولین پژوهشی است که ارتباط مولکولی چاقی با سرطان پستان را به‌روش اولویت‌بندی ژنی بررسی کرده است. استفاده از روش اولویت‌بندی ژنی در جهت کاهش هزینه‌های پژوهش و افزایش سرعت پژوهش‌ها و مطالعات آینده بسیار مفید است.[۵]

پروتیین کدشده توسط ژن IGFALS یک پروتیین سرمی است که به پروتیین IGF متصل می‌شود و موجب افزایش نیمه‌عمر آن می‌شود.[۱۸] IGF-1 یک فاکتور رشد مؤثر در افزایش خطر سرطان پستان محسوب می‌شود.[۱۹] IGF-I با ویژگی بالا گیرنده‌های خود در بافت اپیتلیال پستان را هدف می‌گیرد و با اتصال به آنها مثل یک میتوژن و ضد آپوپتوز عمل می‌کند. به‌طور تقریبی نیمی از تومورهای اولیه سرطان پستان افزایش بیان IGF-IR را نسبت به بافت نرمال نشان داده‌اند. نتایج غیرفعال کردن IGF-IR در آزمایشگاه موجب کاهش رشد و متاستاز سلول‌های توموری می‌شود.[۲۰] نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد افزایش BMI موجب افزایش IGF-I و در نتیجه افزایش خطر ابتلا به سرطان پستان در زنان پیش از یائسگی (و نه پس از یائسگی) می‌شود. تداخل در مسیر سیگنال‌دهی IGF-I با مسیر سیگنال‌دهی استروژن که هر دو در زنان یائسه چاق بسیار افزایش یافته‌اند ممکن است عامل ارتباط چاقی و سرطان پستان باشد.[۲۱] افزایش تراکم ماموگرافی یکی از قوی‌ترین عوامل خطر مستقل برای سرطان پستان است. باور بر این است که یک‌سوم از سرطان پستان، از پستانی با تراکم بیش از ۵۰٪ برگرفته شده است. در پژوهشی که Biong و همکاران بر روی ارتباط پلی‌مورفیسم ژن IGF-I و ژن‌های مسیر سیگنال‌دهی IGF-I انجام دادند، تأثیر پلی‌مورفیسم ژن‌هایی چون IGF-I، IGFBP-3، IGFALS و IGF-II در میزان تراکم پستان در زنان پس از یائسگی تأیید شد، که البته تحت تأثیر عواملی چون سن و تعداد بارداری و BMI بود. همچنین پژوهش‌های گذشته تأثیر دو SNP (rs17559 و rs9282731) ژن IGFALS را در ایجاد سرطان پستان به‌شدت تأیید می‌کند.[۲۲] پژوهش اخیر تأیید می‌کند که ژن IGFALS یکی از عوامل مؤثر در افزایش نقش ژن IGF-I، در ایجاد سرطان پستان در زنان چاق است.

ژن NTRK3 یکی از اعضای گیرنده‌های تیروزین نوروتروفیک کینازی و همچنین از اعضای مسیر MAPK است. سیگنال‌دهی از طریق این کیناز منجر به تمایز سلولی می‌شود. با توجه به اینکه در سرطان، تمایز سلولی دچار اختلال می‌شود، این ژن را می‌تواند به‌عنوان ژنی که در ایجاد سرطان تأثیرگذار است، در نظر گرفت. جهش در این ژن با سرطان‌های پستان ترشحی مرتبط است.[۱۶] سه دسته جهش در ایجاد سرطان نقش دارند که شامل جهش در انکوژن‌ها، جهش در ژن‌های سرکوب‌کننده‌ی تومور و نیز جهش‌های ایجادکننده‌ی ژن‌های فیوژن (Fusion genes) می‌شوند. مقالات موجود ژن NTRK3 را در دسته‌ای از ژن‌های مولد سرطان پستان، تحت عنوان ژن‌های فیوژن قرار داده‌اند.[۲۳] مطالعه اخیر ارتباط ژن HSP90B1 را در ایجاد سرطان پستان همراه با ریسک فاکتور چاقی تأیید می‌کند.

شکل ۱ ژن F2 را در شبکه ژنی به ترسیم می‌کشد. در این شبکه ژنی ارتباط ژن F2 با F5 قابل مشاهده است. پژوهش‌های گذشته ارتباط بین ژن F5 و F10 را با سرطان پستان تأیید می‌کنند، اما F2 را در ایجاد سرطان چندان مؤثر نمی‌دانند.[۱۸] با توجه به پژوهش اخیر و ارتباط نزدیک ژن F2 با F5 شاید دلیل تناقض این پژوهش با مطالعات گذشته در نظر نگرفتن ریسک فاکتور چاقی در پژوهش‌های گذشته باشد، زیرا مقاله‌ای یافت نشد که به بررسی تأثیر این ژن در

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

ایجاد سرطان پستان در افراد چاق پرداخته باشد، بنابراین ممکن است این ژن در افراد چاق، یکی از عوامل مؤثر در ایجاد سرطان پستان باشد.

بیان ژن HSP90B1 با بسیاری از موارد پاتوژنیک و سرطان‌ها مرتبط است.[۱۶] با مرور بر مطالعات گذشته مشاهده کردیم که در انواع مختلف سرطان پستان، بیان تمام ایزومرهای HSP90 افزایش یافته است[۲۴] و در مقایسه‌ی پروفایل بیان ژن در کشت سلول‌های فیبروبلاست پستان (NAF) با کشت بافت سرطانی پستان (CAF)، بیان ژن HSP90B1 به‌صورت چشمگیری در بافت سرطانی افزایش یافته است.[۲۵] این مطالعه ارتباط ژن HSP90B1 را در ایجاد سرطان پستان همراه با ریسک فاکتور چاقی تأیید می‌کند.

پژوهش‌های گذشته نشان می‌دهد نحوه‌ی بیان ژن TNFRSF10B در ایجاد برخی از انواع سرطان مانند حفره دهان و سلول‌های سنگفرشی سر و گردن مؤثر است.[۱۶] همان‌طور که در شکل ۲ قابل مشاهده است، ژن TNFRSF10B در شبکه ژنی ارتباط نزدیکی با ژن p53 دارد. ژن TNFRSF10B در مسیر سیگنال‌دهی p53 نقش ایفا می‌کند. P53 یک پروتیین شناخته‌شده در مسیر ایجاد سرطان پستان است.[۱۳] بنابراین ممکن است ژن TNFRSF10B یکی از عوامل شکل گرفتنِ نقش p53 در روند ایجاد سرطان پستان در افراد چاق باشد. مسئله دیگر که در بررسی نقش ژن TNFRSF10B در ایجاد سرطان پستان باید در نظر گرفت، نقش این ژن به‌عنوان گیرنده‌ی عامل نکروزدهنده‌ی توموری است که در بافت چربی رفتاری اتوکرین و پاراکرین دارد و بر میزان آپوپتوز و سنتز چندین سایتوکین و دیگر آدیپوکین‌ها مؤثر است. مطالعات نشان می‌دهد که عامل آلفای نکروزکننده‌ی تومور، کلید تنظیم سنتز اینترلوکین و بیوسنتز استروژن از طریق فعال کردن آروماتاز در بافت چربی است. گمانه‌هایی مطرح است که افزایش میزان تولید عامل آلفای نکروزکننده‌ی تومور در افراد چاق می‌تواند موجب تولید تومور در پستان به‌دلیل افزایش مقاومت به انسولین و تنظیم تولید اینترلوکین-۶ شود.[۲۶] در مروری که بر پژوهش‌های گذشته انجام شد، مواردی که به‌طور مستقیم به بررسی نقش ژن TNFRSF10B در ایجاد سرطان پستان در افراد چاق بپردازد یافت نشد.

با توجه به اینکه انجام پژوهش‌های بیوانفورماتیک به‌طور کامل وابسته به وجود داده‌های بیولوژیک است، یکی از محدودیت‌های پژوهش اخیر این بود که تاکنون بررسی‌های کمی درباره بیان ژن‌های مؤثر در ایجاد سرطان پستان با در نظر گرفتن ریسک فاکتور چاقی انجام شده است، همچنین اولین پژوهشی است که ارتباط مولکولی چاقی با سرطان پستان را به‌روش اولویت‌بندی ژنی بررسی کرده است، بنابراین پیشنهاد می‌شود این پژوهش با کمک نرم‌افزارهای دیگر اولویت‌بندی ژن انجام شود تا نتایج مورد بررسی و مقایسه قرار گیرد.

با توجه به اینکه روش اولویت‌بندی ژن برای بررسی ژن‌های کاندیدا و انتخاب ژن‌هایی با اولویت بالا جهت انجام آزمایشات دقیق‌تر بیولوژیک است، پیشنهاد می‌شود تأثیر پنج ژن مورد تأیید این پژوهش در ارتباط مولکولی چاقی با سرطان پستان با روش‌های آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گیرد. همان‌طور که بیان شد ارتباط ژن F2 با سرطان پستان در گذشته مورد تأیید نبوده است. با توجه به پژوهش اخیر، پیشنهاد می‌شود تأثیر ژن F2 در ایجاد سرطان پستان با در نظر گرفتن ریسک فاکتور چاقی مورد بررسی قرارگیرد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه کارشناسی ارشد تحت عنوان "بررسی ژن‌های مشترک سرطان پستان و چاقی به‌روش اولویت‌بندی ژن‌های کاندیدا" مصوب دانشگاه آزاد شهرکرد است. در اینجا از همکاری صمیمانه اساتید و دانشجویان محترم گروه بیوانفورماتیک و آزمایشگاه سیستم‌های بیولوژی و بیوانفورماتیک دانشگاه تهران (LBB) که ما را در انجام این پژوهش یاری دادند قدردانی می‌گردد.

References

1. Heneghan H. Analysis of MiRNA Expression and Biomarker Potential in Common Diseases: Breast Cancer and Obesity. A thesis submitted to the National University of Ireland Galway for the degree of Doctor of Philosophy in the School of Medicine. [Internet] 2012 May 25 [cited 2015 Aug 29]. Available from: http://aran.library.nuigalway.ie/xmlui/handle/10379/2944
2. Karimi Kh, Arkani M, Safaei A, Vahedi M, Mohebi SR, Fatemi SR, et al. Association of adiponectin receptor 1 rs 2275738 with colorectal cancer. *Sci J Hamadan Univ Med Sci* 2012;19(2):54-7.
3. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6365-78.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

4. Chagnon YC, Rankinen T, Snyder EE, Weisnagel SJ, Pérusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2002 update. *Obes Res* 2003;11(3):313-67.
5. Masoudi-Nejad A, Meshkin A, Haji-Eghrari B, Bidkhori G. Candidate gene prioritization. *Mol Genet Genomics* 2012;287(9):679-98.
6. Zhu M, Zhao S. Candidate Gene Identification Approach: Progress and Challenges. *Int J Biol Sci* 2007;3(7):420-7.
7. Chen Y, Wang W, Zhou Y, Shields R, Chanda SK, Elston RC, et al. In silico gene prioritization by integrating multiple data sources. *PLoS One* 2011;6(6):e21137.
8. Elbers CC, Onland-Moret NC, Franke L, Niehoff AG, van der Schouw YT, Wijmenga C. A strategy to search for common obesity and type 2 diabetes genes. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(1):19-26.
9. Norman RA, Bogardus C, Ravussin E. Linkage between obesity and a marker near the tumor necrosis factor-alpha locus in Pima Indians. *J Clin Invest* 1995;96(1):158-62.
10. Zheng W, Cai Q, Signorello LB, Long J, Hargreaves MK, Deming SL, et al. Evaluation of 11 breast cancer susceptibility loci in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(10):2761-4.
11. Lehrer S, Green S, Martignetti JA, Rosenzweig KE. Association between breast and thyroid cancers. *Adv Genomics Genet* 2014;4: 1-4.
12. Norris JM, Langefeld CD, Scherzinger AL, Rich SS, Bookman E, Beck SR, et al. Quantitative trait loci for abdominal fat and BMI in Hispanic-Americans and African-Americans: the IRAS Family study. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(1):67-77.
13. Khan SA, Thomas HC, Toledano MB, Cox IJ, Taylor-Robinson SD. p53 Mutations in human cholangiocarcinoma: a review. *Liver Int* 2005;25(4):704-16.
14. Chen G, Adeyemo AA, Johnson T, Zhou J, Amoah A, Owusu S, et al. A genome-wide scan for quantitative trait loci linked to obesity phenotypes among West Africans. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(3):255-9.
15. Creighton CJ, Sada YH, Zhang Y, Tsimelzon A, Wong H, Dave B, et al. A gene transcription signature of obesity in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(3):993-1000
16. Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING). Insulin-like growth factor binding protein, acid labile subunit (IGFALS). [Internet] Jan 2015 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.string-db.org/newstring_cgi/show_network_section.pl?all_channels_on=1&interactive=yes&network_flavor=evidence&targetmode=proteins&identifier=10090.ENSMUSP00000060169
17. Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). [Internet] 2015 Jul 1 [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?hsa:4916
18. Tinholt M, Viken MK, Dahm AE, Vollan HK, Sahlberg KK, Garred O, et al. Increased coagulation activity and genetic polymorphisms in the F5, F10 and EPCR genes are associated with breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2014;14:845.
19. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2001;8(3):197-209.
20. Jackson JG, White MF, Yee D. Insulin receptor substrate-1 is the predominant signaling molecule activated by insulin-like growth factor-I, insulin, and interleukin-4 in estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1998;273(16):9994-10003.
21. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozzo S, Green AC. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control* 2001;12(9):855-63.
22. Biong M, Gram IT, Brill I, Johansen F, Solvang HK, Alnaes GI, et al. Genotypes and haplotypes in the insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins in relation to plasma metabolic levels and mammographic density. *BMC Med Genomics* 2010;3:9.
23. Parker BC, Zhang W. Fusion genes in solid tumors: an emerging target for cancer diagnosis and treatment. *Chin J Cancer* 2013;32(11):594-603.
24. Cheng Q, Chang JT, Geradts J, Neckers LM, Haystead T, Spector NL, et al. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Breast Cancer Res* 2012;14(2):R62.
25. Rozenchan PB, Carraro DM, Brentani H, de Carvalho Mota LD, Bastos EP, e Ferreira EN, et al. Reciprocal changes in gene expression profiles of cocultured breast epithelial cells and primary fibroblasts. *Int J Cancer* 2009;125(12):2767-77.
26. Rahmati Yamchi M, Zarghami N, Rahbani Noubar M, Najafipour R, Mobasseri M. The relationship between telomerase expression and obese women with different stages of breast cancer. *JQUMS* 2012;16(2):35-43.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]

TUMJ Tehran University Medical Journal, October 2015; Vol. 73, No. 7: 478-484 Original Article

Investigation of the molecular relationship between breast cancer and obesity by candidate gene prioritization methods

Saba Garshasbi M.Sc.[1*]
Dariush Salimi Ph.D.[2,3]
Abbas Doosti M.D.[4]

1- Department of Biology, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran.
2- Department of Bioinformatic, Laboratory of Systems Biology and Bioinformatics (LBB), Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.
3- Department of Bioinformatic, Research Institute of Modern-Biological Techniques (RIMBT), University of Zanjan, Zanjan, Iran.
4- Biotechnology Research Center, Islamic Azad University, Shahrekord Branch, Shahrekord, Iran.

[*] Corresponding author: Center of Excellence National laboratory in HIV, Iran University of Medical Sciences, Ostad Moin Blvd., Dastgheib St., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66047831
E-mail: sabagarshasbi@ymail.com

Abstract

Received: 23 Nov. 2014 Accepted: 23 Jun. 2015 Available online: 07 Sep. 2015

Background: Cancer and obesity are two major public health concerns. More than 12 million cases of cancer are reported annually. Many reports confirmed obesity as a risk factor for cancer. The molecular relationship between obesity and breast cancer has not been clear yet. The purpose of this study was to investigate priorities of effective genes in the molecular relationship between obesity and breast cancer.

Methods: In this study, computer simulation method was used for prioritizing the genes that involved in the molecular links between obesity and breast cancer in laboratory of systems biology and bioinformatics (LBB), Tehran University, Tehran, Iran, from March to July 2014. In this study, ENDEAVOUR software was used for prioritizing the genes and integrating multiple data sources was used for data analysis. Training genes were selected from effective genes in obesity and/or breast cancer. Two groups of candidate genes were selected. The first group was included the existential genes in 5 common region chromosomes (between obesity and breast cancer) and the second group was included the results of genes microarray data analysis of research Creighton, et al (In 2012 on patients with breast cancer). The microarray data were analyzed with GER2 software (R online software on GEO website). Finally, both training and candidate genes were entered in ENDEAVOUR software package.

Results: The candidate genes were prioritized to four style and five genes in ten of the first priorities were repeated twice. In other word, the outcome of prioritizing of 72 genes (Product of microarray data analysis) and genes of 5 common chromosome regions (Between obesity and breast cancer) showed, 5 genes (TNFRSF10B, F2, IGFALS, NTRK3 and HSP90B1) were the priorities in the molecular connection between obesity and breast cancer.

Conclusion: There are some common genes between breast cancer and obesity. So, molecular relationship is confirmed. In this study the possible effect of gene F2 polymorphism in making breast cancer associated with obesity risk factor was confirmed, the fact that past studies have not been reported.

Keywords: breast neoplasms, computer simulation, genes, obesity.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2025-04-03]