ژنتیک نوین
دوره هفدهم، شماره ۳، پاییز ۱۴۰۱
صفحه ۲۷۱ - ۲۶۵

شبکه‌های miRNA-mRNA در کارسینوم سلول کبدی: یک رویکرد بیوانفورماتیکی

The miRNA-mRNA networks in hepatocellular carcinoma: A bioinformatics approach

ناهید عسکری*[1]، مرتضی هادی‌زاده[2]

۱- استادیار، گروه بیوتکنولوژی، پژوهشکده علوم محیطی، پژوهشگاه علوم و تکنولوژی پیشرفته و علوم محیطی، دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته، کرمان، ایران
۲- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

Askari N*[1], Hadizadeh M[2]

1- Assistant Professor, Department of Biotechnology, Institute of Sciences and High Technology and Environmental Sciences, Graduate University of Advanced Technology, Kerman, Iran
2- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: nahidaskari@gmail.com

(تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۰۷)

چکیده

کارسینوم سلول کبدی (هپاتوسلولار کارسینوما) شایع‌ترین بدخیمی اولیه کبدی و یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. پژوهش‌های گوناگون تایید کننده این مطلب است که برهمکنش microRNAها و mRNAها نقش مهمی در شروع و پیشرفت هپاتوسلولار کارسینوما دارند. از این‌رو برای درک بهتر شبکه برهمکنش miRNA-mRNA، ابتدا داده‌های بیان ژن حاصل از آزمایش ریز آرایه مربوط به بافت کبد (GSE number: GSE39791) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نهایت ٦ ژن افزایش بیان یافته و ٦٢ ژن کاهش بیان یافته با استفاده از بسته نرم‌افزاری LIMMA در محیط R شناسایی شد. پس از آنالیز لیست ژن‌های معنی‌دار (mRNAs) در دیتابیس miRNet بر مبنای بافت کبدی؛ تعداد ٥٦ میکرو RNA به‌عنوان عوامل برهمکنش کننده یا تارگت‌کننده mRNAهایِ معنی‌دار یافت شد که در نهایت شبکه miRNA-mRNA به‌وسیله نرم‌افزار Cytoscape رسم شد. آنالیز مسیرها و فرآیندهای بیولوژیکی mRNAهایِ معنی‌دار با بسته‌های نرم‌افزاری clusterProfiler و Goplot نشان داد که مسیرهای متابولیسم رتینول، متابولیسم دارو و کارسینوژن‌های شیمیایی از همه معنی‌دارتر بودند. اما؛ سم‌زدایی از ترکیبات غیرآلی، فرآیند متابولیسم رتینول و فرآیند متابولیسم ترپنوئید شاخص‌ترین فرآیندهای بیولوژیکی بودند. بررسی مسیرهای سیگنالینگ نشان داد که مسیر متابولیک به‌عنوان یک نشانگر زیستی مهم در این نوع سرطان دستگاه گوارش بوده که ممکن است در پاتوژنز نقش داشته باشد. به‌طور خلاصه، بررسی حاضر شواهدی ارائه می‌دهد که می‌تواند در پیش آگهی تومورهای کبد در آینده مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی

برهمکنش
کارسینوم سلول کبدی
نشانگرهای زیستی
miRNA
mRNAs

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]

مقدمه

کارسینوم سلول کبدی یا هپاتوسلولار کارسینوما[1] (HCC) مسئول ۹۰ درصد از بدخیمی‌های اولیه ی کبد، پنجمین سرطان شایع در جهان و سومین عامل مرگ و میر با علت سرطان در دنیا محسوب می‌شود (Singh et al. 2018). فقط ۱۰ تا ۲۰ درصد از کارسینوم‌های سلول کبدی با جراحی قابل برداشتن هستند، برداشتن ناحیه توموری هم‌زمانی موفقیت آمیز است که این بیماری متاستاز برون کبدی نداشته باشد (Llovet et al. 2021; Zhou et al. 2006). اگرچه از عوامل خطر این بیماری می‌توان به مصرف الکل، ویروس هپاتیت B / C و آفلاتوکسین B1 اشاره کرد اما با این‌حال پاتوژنز مولکولیِ زمینه ساز کارسینوم سلول کبدی هنوز به درستی درک نشده است (Collier et al. 1993).

با پیشرفت‌هایی که در مسیر درک بهتر فرآیندها و مسیرهای بیولوژیکی تومورها به‌دست آمده، پژوهش‌ها بر روی نشانگرهای زیستی سرطان‌زا هم به‌دلیل اهمیت پیش‌آگهی‌دهنده و هم به جهت اهمیت بالقوه آن‌ها به‌عنوان هدف‌های درمانی، روز به روز در حال رشد و افزایش می‌باشد (NooriDaloii and Alizadeh 2011). مطالعات گذشته نشان داده که فاکتورهای رشد، مانند TGF-α و TGF-β، و ژن‌های سرکوب کننده تومور، مانند RB و p53، در ایجاد کارسینوم سلول کبدی نقش دارند. مطالعات پروفایل ژنومی اخیر نیز بینش نوینی در مورد HCC ارائه داده و اهمیت سیگنالینگ تغییر یافته Wnt / β–کاتنین (CTNNB1) و / STAT Janus kinase 1 (JAK1) را نشان داده است (Hu et al. 2021).

ژن‌های کد کننده‌ی پروتئین فقط یه روی سکه را نشان می‌دهند و اخیراً تلاش‌ها و پیشرفت‌های بزرگی در شناسایی فاکتورها و مفاهیم جدید در بیولوژی سرطان کبد انجام شده است. مولکول‌های RNA غیر کدکننده (non coding RNA) درک گسترده‌ای برای نشان دادن بیشتر مکانیسم‌های مولکولی کارسینوم سلول کبدی ایجاد کرده‌اند. MicroRNAها (miRNAها)، خانواده‌هایی از RNAهای کوچک غیر رمزگذار هستند که می‌توانند به‌عنوان مارکرهای مولکولی برای تشخیص زودرس تعدادی از تومورها عمل کنند (Li et al. 2019; Zhang et al. 2020). بسیاری از miRNAها به‌عنوان مثال miR-1247-3p (Fang et al. 2018) و miR-935 (Liu et al. 2017)، با تأثیر بر تکثیر، حمله و متاستاز سلول‌های تومور و همچنین سایر فنوتیپ‌های بدخیم، نقش مهمی در پیشرفت کارسینوم سلول کبدی ایفا کنند. miRNAها می‌توانند با اتصال به ناحیه غیرترجمه شده انتهایی ′۳ (3'-UTR) mRNAهایِ هدف؛ با تخریب mRNAها، ترجمه آن‌ها را به پروتئین مهار کنند (Hu and Coller 2012). بنابراین، مطالعات بر روی miRNAها برای جستجوی مکانیسم‌های مولکولی سرطان و جستجوی نشانگرهای زیستی جدید مهم و حایز اهمیت است.

روش مولکولی ریزآرایه (میکرواری) نوعی تکنیک با راندمان بالا است که در سال‌های اخیر به سرعت توسعه یافته است که می‌تواند برای شناسایی ژن‌های کد شونده و غیر کد شونده مورد استفاده قرارگیرد. افزون بر این ترکیبی از فناوری‌هایی مانند میکرواری و تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی می‌توانند زمینه مناسبی را برای پیدا کردن نشانگرهای زیستی جدید در سرطان و اهداف درمانی آن فراهم کنند (Lou et al. 2019; Zhu et al. 2010). در این مطالعه برای درک بهتر از مسیرهای جدیدِ miRNAها و ژن‌های هدف، دیتاست مناسبی از ریزآرایه mRNA بارگیری و آنالیز شده، سپس با پیش‌بینی miRNAهای تارگت کننده mRNAهایِ معنی‌دار و ساخت شبکه miRNA-mRNA، به بررسی دقیق فرآیندها و مسیرهای مهم بیولوژیکی ژن‌های به‌دست آمده در کارسینوم سلول کبدی پرداخته شد.

مواد و روش‌ها

در ابتدا، با بهره‌گیری از بانک اطلاعاتی بیان ژن (GEO) به آدرس http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo و با استفاده از کلمات کلیدی "mRNA"، "HCC" و "Homo sapiens [porgn: txid9606]" به جستجوی مجموعه دادهای بیان mRNA در کارسینوم سلول کبدی پرداخته شد.

با کمک بسته نرم‌افزاری (Linear Models for Microarray Data) LIMMA در زبان برنامه‌نویسی R و پس از کنترل کیفیت با PCA (Principal Component Analysis)، Box Plot و HeatMap، در

[1] hepatocellular carcinoma

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]

نهایت mRNAها با |2| ≤ log2 fold change و مقدار FDR≤0.001 از روش آماره تی (t-test) به‌عنوان mRNAهایِ معنی‌دار انتخاب شدند (Ritchie et al. 2015).

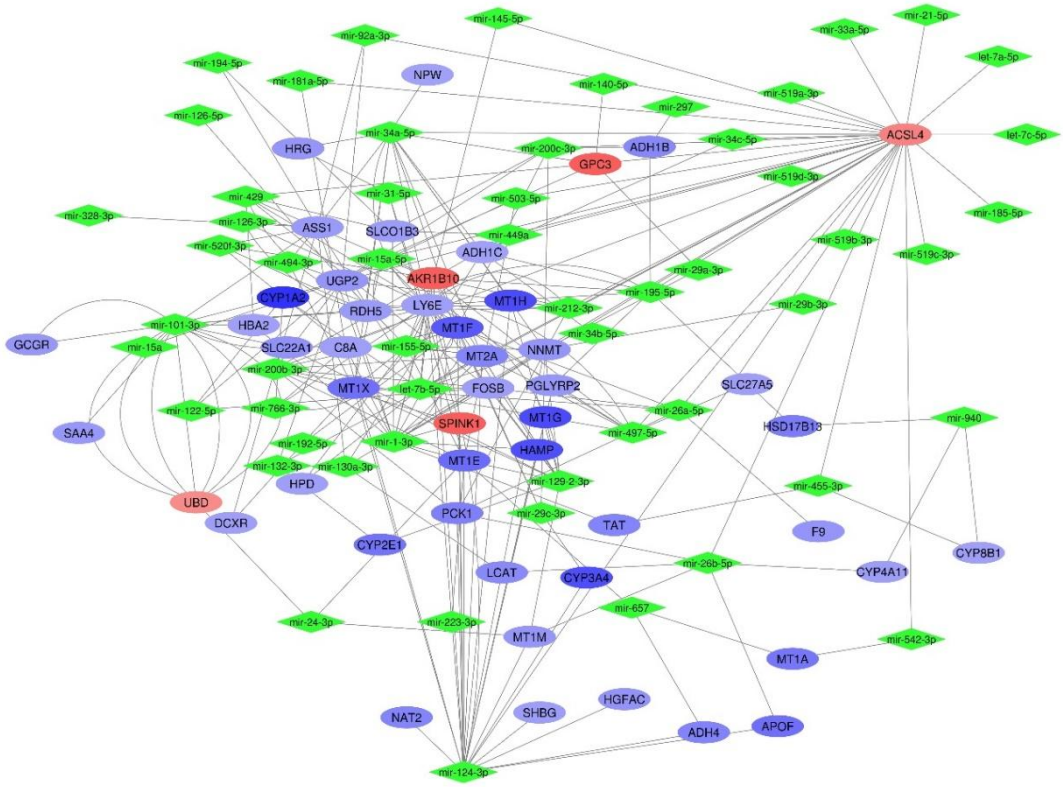
از پایگاه miRNet 2.0 (https://www.mirnet.ca/) می‌توان برای ساخت، نمایان کردن و واکاوی شبکه miRNA-mRNA بهره برد. از آن‌جایی که بخشی از miRNet فقط به برهمکنش ژن‌های هدف و miRNA می‌پردازد، بنابرین با در نظر گرفتن سایر عواملِ برهمکنش کننده با miRNA، می‌توان به یک دیدگاه فراگیر درباره عملکرد miRNA دست یافت. این برهمکنش‌ها بر اساس آزمایش‌های مولکولی تایید شده و در دیتابیس قرار گرفته‌اند. افزون بر این؛ از آنجاکه بافت و تنظیمات سلولی برای تفسیر برهمکنش ژن و miRNA بسیار مهم است، فیلترهای خاص بافتی بر اساس مشخصات آن‌ها برای برآورده کردن این مهم ایجاد شده است (Chang et al. 2020). در این پژوهش mRNA های معنی‌دار به‌وسیله‌ی پایگاه miRNet آنالیز شد و شبکه برهمکنش miRNA-mRNA بر اساس داده‌های بافت کبد ساخته شد. در نهایت شبکه یاد شده با نرم‌افزار Cytoscape 3.8.2 رسم شد. آنالیز غنی‌سازی ستِ ژنی یا Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)، یک روش و رویکرد کارآمد برای بررسی فرآیندهای بیولوژکی یا Biologica Processes(BP) و مسیرهای بیولوژیکی است.

در این پژوهش با بهره‌گیری از بسته‌های Goplot و clusterPropiler در زبان برنامه‌نویسی R، به بررسی BP و مسیرهای بیولوژیکیِ mRNA های معنی‌دار پرداخته شد (Walter et al. 2015; Yu et al. 2012).

آنالیز BP و مسیرهای بیولوژیکی در Kyoto Gene and Genome Encyclopedia (KEGG) با P.adjust <0.05 انجام گرفت.

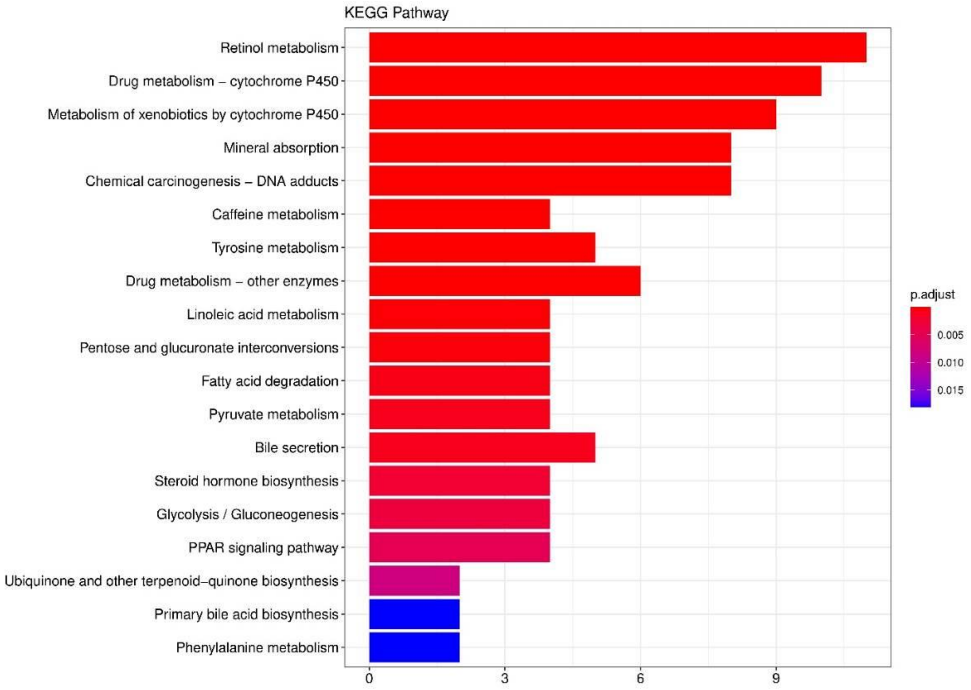
نتایج

در این مطالعه پروفایل بیان ژنی ریزآرایه به شماره GSE39791 (GPL10558_Illumina HumanHT-12 V4.0 expression beadchip) آنالیز شد، این دیتاست شامل ۱٤٤ سمپل بود.

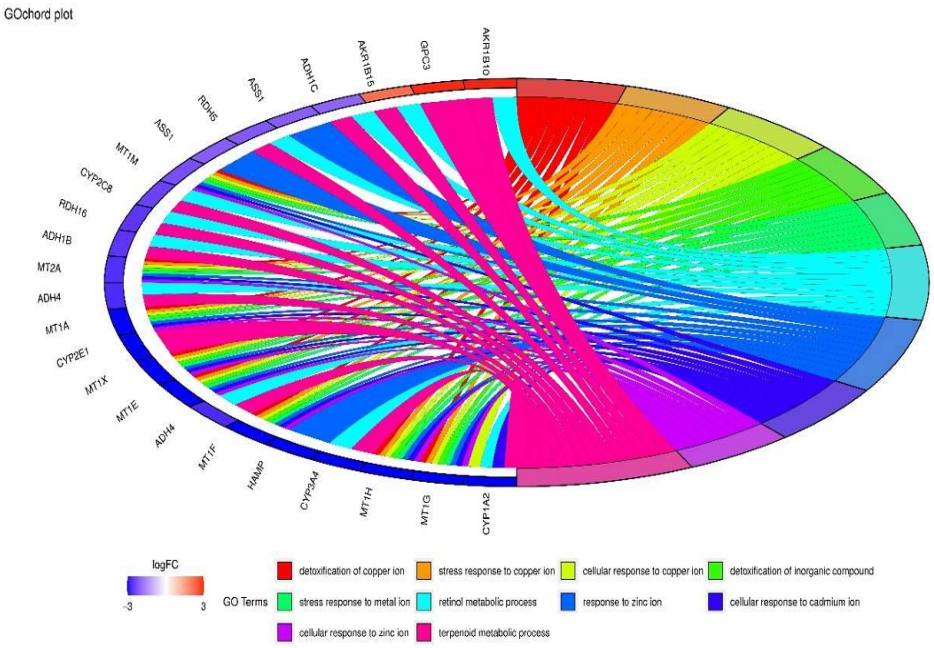


شکل۱- شبکه برهمکنش miRNA-mRNA، لوزی‌های سبز رنگ نمایانگر miRNAها و دایره‌ها نمایانگر mRNAهایِ معنی‌دار در این پژوهش هستند، بیان پایین و بالای ژن‌های هدف به‌ترتیب با طیف رنگی آبی و قرمز نشان داده شده است (تعداد یال‌ها بین یک میکرو RNA و تارگت نشان دهنده تعداد آزمایش‌های تایید شده برای اثبات برهمکنش است)

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]



شکل ۲- آنالیز غنی‌سازی مسیرهای بیولوژیکی mRNAهایِ معنی‌دار به‌عنوان تارگت‌های میکرو RNA.



شکل ۳- آنالیز فرآیندهای بیولوژیکی mRNAهایِ معنی‌دار به‌عنوان تارگت‌های میکرو RNA

آنالیز افتراقی بیان ژن جهت به‌دست آوردن mRNAهایِ معنی‌دار با بسته نرم‌افزاری limma بین بافت‌های توموری (n=72) و بافت‌های غیر توموری همجوار (n=72) انجام گرفت و در نهایت تعداد ٦٨ mRNA معنی‌دار (٦ mRNA بیان بالا و ٦٢ mRNA بیان پایین) به‌دست آمد (فایل پیوست ۱). پس از آنالیز لیست mRNAهای معنی‌دار در دیتابیس miRNet بر مبنای بافت کبدی؛ تعداد ٥٦ میکرو RNA به‌عنوان عوامل برهمکنش کننده یا تارگت کننده mRNAهایِ معنی‌دار پیدا شد. فایل پیوست ۲ حاوی اطلاعاتی درباره برهمکنش miRNA-mRNA و تأیید

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]

آزمایشگاهی آن‌هاست. شبکه برهمکنش یاد شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

با استفاده از از بسته نرم‌افزاری clusterProfiler، مسیرهای بیولوژیکی معنی‌دار (P adjust <0.05) بر اساس دیتابیس KEGG با نموار میله‌ای نشان داده شد (شکل ۲).

آنالیز مسیرهای بیولوژیکی نشان داد که: مسیرهای متابولیسم رتینول (Retinol metabolism)، متابولیسم دارو - سیتوکروم P450 (Drug metabolism – cytochrome P450)، متابولیسم ژنوبیوتیک به‌وسیله‌ی سیتوکروم P450 (Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450)، جذب مواد معدنی (Mineral absorption) و کارسینوژن های شیمیایی - ترکیبات اضافی DNA (Chemical carcinogenesis – DNA adducts) از همه معنی‌دارتر بودند. از سویی، آنالیز فرآیندهای بیولوژیکی با بسته نرم‌افزاری Goplot نشان داد که: فرآیندهای بیولوژیکی مربوط به یون‌ها به‌همراه سایر فرآیندهای بیولوژیکی از جمله سم‌زدایی از ترکیبات غیر آلی (detoxification of inorganic compound)، فرآیند متابولیسم رتینول (retinol metabolic process) و فرآیند متابولیسم ترپنوئید (terpenoid metabolic process) بیشتر از همه غنی‌سازی شدند (شکل ۳).

بحث

بررسی مسیرهای مختلف در سرطان کبد نشان داد که اغلب مسیرهای مربوط به متابولیسم سلولی دچار تغییر می‌شوند. متابولیسم سلولی در واقع انعکاسی از عملکردهای سلولی است. سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های طبیعی، متابولیسم تغییر یافته‌ای را نشان می‌دهند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که نقل و انتقالات متابولیکی بین سلول‌های توموری و سلول‌های استرومای اطراف تومورها، نقش مهمی در پیشرفت تومور بازی می‌کند انرژی تولیدی در سلول‌های توموری نه تنها فعالیت سلول‌های توموری را امکان‌پذیر می‌کند بلکه باید تقسیم سلولی سریع تومورها را تضمین نماید. سلول‌های توموری مسیرهای متابولیکی خود را هم راستا با نیاز خود در طی رشد و تکثیر تنظیم می‌کنند (Tripathi et al. 2012).

نتایج بررسی مسیرهای ژنی نشان داد که در سرطان کبد، مسیرهای متابولیسم رتینول تغییر می کند. بر اساس مطالعات قبلی مشخص شده است که، بیماری کبد چرب غیر الکلی باعث تغییر در متابولیسم رتینول شده و منجر به تجمع ویتامین A در سلولهای کبدی می‌شود که این ممکن است پیشرفت بیماری را تقویت کرده و یا در انتخاب رویکردهای درمانی مؤثر باشد (Saeed et al. 2021). همچنین مشخص شد که مسیرهای مربوط به متابولیسم دارو - سیتوکروم P450 (Drug metabolism – cytochrome P450)، متابولیسم ژنوبیوتیک به‌وسیله‌ی سیتوکروم P450 (Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450) و سم زدایی از ترکیبات غیر آلی (detoxification of inorganic compound) نیز در HCC تغییر می‌کند. به‌طور کلی آنزیم‌های سیتوکروم P450 در سلول‌های کبدی یافت می‌شوند اما در تمام سلول‌های بدن نیز وجود دارند. درون سلول‌ها، آنزیم‌های سیتوکروم P450 در ساختارهایی قرار گرفته اند که در انتقال و پردازش پروتئین‌ها (شبکه اندوپلاسمی) و مراکز تولید انرژی سلول (میتوکندری) نقش دارند. آنزیم‌هایی که در میتوکندری‌ها یافت می‌شوند عموماً در سنتز و متابولیسم مواد داخلی دخالت دارند، درحالی‌که آنزیم‌های موجود در شبکه اندوپلاسمی معمولاً مواد خارجی عمدتاً داروها و آلاینده‌های زیست محیطی را متابولیزه می‌کنند. بیماری‌های کبدی از جمله HCC ممکن است ناشی از جهش ژن‌های سیتوکروم P450 (هر ژن سیتوکروم P450 با CYP نام‌گذاری می‌شود) باشدکه معمولاً در ساخت موادی در بدن نقش دارند و در مقادیر زیاد مضر هستند یا از تولید سایر مولکول‌های ضروری جلوگیری می‌کنند.

ncRNA در تنظیم بیان CYP نقش دارند و بیان ncRNA در پاسخ به مواد شیمیایی محیطی تنظیم می‌شود. فعل و انفعالات بین ncRNAها و CYPها در ارتباط با سمیت و سرطان‌زایی مواد شیمیایی محیطی در مطالعات زیادی توصیف شده، که بر تنظیم CYP وابسته به میکرو RNA تمرکز دارد. نقش RNA های غیر کد کننده در تنظیم بیان CYP نیز بررسی شده و راه‌های درمانی جدید بر این اساس داده شده است (Zanger and Schwab 2013).

همچنین مشخص شده است که آسیب ناشی از مشکلات کبد، ممکن است سبب کاهش بیان ژنی ایزوفرم‌های سیستم سیتوکروم

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]

P450 شود که ممکن است فعالیت‌های سوخت و ساز کبد را تحت تاثیر قرار دهد (Jiang et al. 2020).

ازسوی دیگر، موجودات زنده در زمان رویایی با آلودگی‌های محیطی نیازمند مکانیسم‌های حفاظت سلولی از جمله بیان پروتئین‌هایی هستند که در شرایط استرس بیان می‌شوند. متالوتیونین‌ها (MT) گروهی از پروتئین‌های استرس هستند که نقش مهمی در حفاظت سلولی در مقابل فلزات سنگین دارند. بیان این پروتئین‌ها در حضور غلظت بالای فلزات سنگین به میزان زیادی القاء می‌شود (Wu et al. 2008). کبد نیز در سم‌زدایی از بدن نقش اساسی دارد که در بررسی انجام شده نیز میزان بیان ایزوفورم‌های مختلف متالوتیونین‌ها به عنوان تارگت‌های میکرو RNA تغییر بیان را نشان داد.

به‌طور کلی، امروزه به کمک پیشرفت‌های تکنولوژی اطلاعات مولکولی زیادی به‌دست آمده که در شناخت زودرس بیماری سرطان کمک می‌کند، چراکه، غربالگری به موقع تأثیر زیادی در تشخیص و درمان دارد (Jalil et al. 2019).

بررسی تغییرات بیان ژن‌های فعّال در بیماری سرطان از اهداف مهم، برای انجام بسیاری از تغییرات ژنتیکی در جهت بهبود کیفیّت و افزایش طول عمر بیمار می‌باشد. بدین منظور، در این بررسی داده‌های ریزآرایه از پایگاه GEO datasets دریافت و آنالیز شدند. ژن‌های با افزایش و کاهش بیان انتخاب شدند، که می‌توان از آن‌ها به‌عنوان مارکر در پیش‌آگهی بیماری استفاده کرد. در سرطان‌های دستگاه گوارش نیز مانند انواع دیگر سرطان، تنظیم سلولی بهم خورده و بسیاری از محققینی که از مطالعات آنالیز ریزآرایه استفاده کرده‌اند تلاش دارند تا به حل مکانیسم‌های پیچیده‌ای که در انتقال از حالت‌های سرطانی به نرمال وجود دارد کمک کرده و بیومارکرهایی را در این راستا مشخص کنند.

بیان برخی ژن ها در حالت‌های توموری در مقایسه با بافت نرمال افزایش یا کاهش می‌یابد که در این میان، شناسایی ژن‌هایی که به‌طور متفاوتی هم‌بیان هستند، ممکن است نمایانگر برنامه تنظیمی بیان ژن باشد که در سرطان تخریب شده است (Hayes 2015). به‌علت طبیعت مدولار شبکه‌های سلولی، امروزه استفاده از مدول‌های ژنی برای تعیین عملکرد ژنی و زیرشبکه‌های شناسایی شده اغلب جهت تخصیص ژن‌ها به یک عملکردی بیولوژیکی مفروض مورد استفاده قرار می‌گیرند. عملکرد بیولوژیک ژن‌ها با توجه به حضور ژن‌هایی که عملکرد شناخته شده دارند تعیین می‌شود (Shiovitz and Korde 2015). بررسی شبکه‌های ژنی به شناسایی ژن‌ها و گروه‌های ژنی که باعث تبدیل بافت نرمال به‌حالت بدخیمی می‌شود، به‌کار می‌رود که در این حالت ارتباطات شبکه رونویسی در حالت‌های بیماری نیز قابل بررسی است (Valbuena et al. 2005).

تغییر در بیان میکروRNAها باعث تغییر در بیان ژن‌های ضروری در تکثیر و بقای سلول شده و در نتیجه سبب بروز انواع بدخیمی‌ها از جمله HCC می‌شود. از آنجایی که میکروRNA یک مولکول پایـدار در مایعات بیولوژیکی بدن بوده و بسیاری از این مایعات همانند بزاق، ادرار و سرم به راحتی در دسترس است، پتانسیل فراوانی برای بررسی میکروRNAها به‌عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی، در بسیاری از انواع بیماری‌ها (از جمله کارسینوم سلول کبدی) وجود دارد. امید است بـا توسعه تکنولوژی و معرفی روش‌های دقیق در بررسی و غربالگری سریع در انواع بیماری‌ها بتوان از میکروRNAها به‌عنوان بیومارکرهای تشخیصی و درمانی در بدخیمی‌ها و بیماری‌های مختلف استفاده کرد.

در مجموع نتایج حاصل نشان داد که افزایش بیان یکسری ژن‌ها و از سوی دیگر کاهش بیان ژن‌های دیگر در HCC می‌تواند بررسی کاملی از چگونگی عملکرد این سرطان دستگاه گوارش باشد که با افزایش بدخیمی تومورهای گوارشی همراه است. این یافته‌ها می‌تواند در پیش‌آگهی مبتلایان به تومور کبد مؤثر باشد و این ژن‌ها را به‌عنوان نشانگر پیش‌آگهی دهنده مناسب برای سرطان کبد معرفی کرد.

سپاسگزاری

از همکاری مسئولین محترم دانشگاه تحصیلات تکمیلی صنعتی و فناوری پیشرفته جهت تخصیص اعتبار با شماره قراردارد ۲۶۶۷/ ۹۸ صمیمانه تشکر می‌شود.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]

منابع

Chang L, Zhou G, Soufan O, Xia J (2020) miRNet 2.0: network-based visual analytics for miRNA functional analysis and systems biology. Nucleic acids research 48:W244-W251.
Collier J, Guo K, Gullick W, Bassendine M, Burt A (1993) Expression of transforming growth factor alpha in human hepatocellular carcinoma. Liver 13:151-155.
Fang T, Lv H, Lv G, Li T, Wang C, Han Q, Huang S (2018) Tumor-derived exosomal miR-1247-3p induces cancer-associated fibroblast activation to foster lung metastasis of liver cancer. Nature communications 9:1-13.
Hayes DF (2015) Biomarker validation and testing. Molecular oncology 9:960-966.
Hu B, Ma X, Fu P, Sun Q, Tang W, Sun H, Fan J (2021) miRNA-mRNA Regulatory Network and Factors Associated with Prediction of Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. Genomics, Proteomics and Bioinformatics.
Hu W, Coller J (2012) What comes first: translational repression or mRNA degradation? The deepening mystery of microRNA function. Cell research 22:1322-1324.
Jalil AT, Dilfi SH, Karevskiy A (2019) Survey of Breast Cancer in Wasit Province, Iraq. Global Journal of Public Health Medicine 1:33-38.
Jiang Y, Zhang T, Kusumanchi P, Han S, Yang Z, Liangpunsakul S (2020) Alcohol metabolizing enzymes, microsomal ethanol oxidizing system, cytochrome P450 2E1, catalase, and aldehyde dehydrogenase in alcohol-associated liver disease. Biomedicines 8:50.
Li M, Zou X, Xia T, Wang T, Liu P, Zhou X, Zhu W (2019) A five-miRNA panel in plasma was identified for breast cancer diagnosis. Cancer medicine 8:7006-7017.
Liu X, Li J, Yu Z, Li J, Sun R, Kan Q (2017) miR-935 promotes liver cancer cell proliferation and migration by targeting SOX7. Oncology research 25:427.
Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, . . . Finn RS (2021) Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers 6-6.
Lou W, Liu J, Ding B, Chen D, Xu L, Ding J, Fan W (2019) Identification of potential miRNA–mRNA regulatory network contributing to pathogenesis of HBV-related HCC. Journal of translational medicine 17:1-14.
NooriDaloii M, Alizadeh F (2011) Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma (Review article. Hormozgan Medical Journal 15:74-89 (In Farsi).
Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, Smyth GK (2015) limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. Nucleic acids research 43:e47-e47.
Saeed A, Bartuzi P, Heegsma J, Dekker D, Kloosterhuis N, de Bruin A, Faber KN (2021) Impaired hepatic vitamin A metabolism in NAFLD mice leading to vitamin A accumulation in hepatocytes. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology 11:309-325. e303.
Shiovitz S, Korde LA (2015) Genetics of breast cancer: a topic in evolution. Annals of Oncology 26:1291-1299.
Singh AK, Kumar R, Pandey AK (2018) Hepatocellular carcinoma: causes, mechanism of progression and biomarkers. Current chemical genomics and translational medicine 12:9.
Tripathi M, Billet S, Bhowmick NA (2012) Understanding the role of stromal fibroblasts in cancer progression. Cell adhesion and migration 6:231-235.
Valbuena JR, Herling M, Admirand JH, Padula A, Jones D, Medeiros LJ (2005) T-cell prolymphocytic leukemia involving extramedullary sites. American journal of clinical pathology 123:456-464.
Walter W, Sánchez-Cabo F, Ricote M (2015) GOplot: an R package for visually combining expression data with functional analysis. Bioinformatics 31:2912-2914.
Wu Y, Siadaty M, Berens M, Hampton G, Theodorescu D (2008) Overlapping gene expression profiles of cell migration and tumor invasion in human bladder cancer identify metallothionein 1E and nicotinamide N-methyltransferase as novel regulators of cell migration. Oncogene 27:6679-6689.
Yu G, Wang LG, Han Y, He QY (2012) clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. Omics: a journal of integrative biology 16:284-287.
Zanger UM, Schwab M (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacology and therapeutics 138:103-141.
Zhang H, Chen X, Yuan Y (2020) Investigation of the miRNA and mRNA coexpression network and their prognostic value in hepatocellular carcinoma. BioMed Research International 2020.
Zhou L, Rui J, Wang S, Chen S, Qu Q, Chi T, Zhao H (2006) Clinicopathological features, post-surgical survival and prognostic indicators of elderly patients with hepatocellular carcinoma. European Journal of Surgical Oncology (EJSO) 32:767-772.
Zhu E, Zhao F, Xu G, Hou H, Zhou L, Li X, Wu J (2010) mirTools: microRNA profiling and discovery based on high-throughput sequencing. Nucleic acids research 38:W392-W397.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2025-10-24]