دانشگاه علوم پزشكي و خدمات بهداشتي درماني فسا

دانشکده پزشکی

پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی

عنوان **:**

بررسی ژن ها و مسیرهای پراهمیت درگیر سرطان سلولی کلیوی شفاف با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی و تایید آزمایشگاهی آنها در بیماران مراجعه کننده به مراکز جراحی مادر و کودک غدیر،نمازی و علی اصغر شیراز

نگارنده **:**

الهام محمدی سلیمانی

اساتید راهنما:

دکتر یاسر منصوری/ دکتر علی قنبری اسد

استاد مشاور:

دکتر محمدمهدی نقی زاده

(شهریورماه-۱٤۰۰)

شماره پایان نامه: ۱۳٤

چکیده:

بررسی ژنها و مسیرهای پراهمیت درگیر سرطان سلولی کلیوی شفاف با استفاده از آنالیزهای بیوانفورماتیکی و تایید آزمایشگاهی آنها در بیماران مراجعه کننده به مراکز جراحی مادر و کودک غدیر،نمازی و علی اصغر شیراز

مقدمه: کارسینوم سلولی کلیوی سالانه حدود ۳۰۰۰۰۰ نفر را تحت تاثیر قرار میدهد. از آنجایی که مکانیسم های مولکولی آن به طور دقیق شناخته نشده است، امید است بررسی های انجام شده کمک شایانی برای تشخیص و درمان آن باشد. هدف از این پژوهش بررسی ژن ها و مسیرهای پراهمیت درگیر در این سرطان برای یافتن مسیرهای مولکولی مرتبط با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیکی می باشد.

روش کار: در این مطالعه ژن های کدکننده و غیرکدکننده موثر در مسیرهای مولکولی مرتبط با کارسینوم سلولی کلیوی را در دیتابیس های مختلف مورد جستجو قرار دادیم. از تکنیک Real-Time PCR (RT-PCR) به منظور ارزیابی بیان چهار RNA حلقوی استفاده کردیم.

نتایج: انالیزهای بیوانفورماتیکی صورت گرفته منجر به معرفی چهار RNA حلقوی موثر در مسیرهای این سرطان و یافتن دقیق مولکول های پایین دست مرتبط با انها بوده است. از تکنیک Real-Time PCR به منظور ارزیابی بیان چهار RNA حلقوی (hsa_circ_۰۰۲۰۳۹۷، hsa_circ_۰۰۰۵۹۸۶، hsa_circ_۰۰۰۳۰۲۸، hsa_circ_۰۰۰۶۹۹۰) در ٤۰ نمونه بیمار مبتلا به سرطان سلولی کلیوی شفاف و ٤۰ نمونه از بافت سالم مجاور همان بیماران استفاده شد. در مرحله ی بعد، ارتباط بین بیان این RNA های حلقوی با اطلاعات کمی در بیماران با استفاده از آنالیزهای آماری ارزیابی شد. در انتها به معرفی ۱۵ شبکه RNA رقابتی درون زا می پردازیم. در این مطالعه نتایج ما نشان داد که بیان hsa_circ_۰۰۲۰۳۹۷، hsa_circ_۰۰۰۵۹۸۶، hsa_circ_۰۰۰۶۹۹۰ به طور معنی دار در بیماران مبتلا به سرطان سلولی کلیوی شفاف در مقایسه با بافت نرمال کاهش بیان داشت .در مطالعه ما، مشخص شد که ارتباط معنی داری بین بیان hsa_circ_۰۰۰۵۹۸۶، hsa_circ_۰۰۲۰۳۹۷ و hsa_circ_۰۰۰۶۹۹۰ و وجود سابقه هرگونه مشکل کلیوی وجود داشته، همچنین ارتباط معناداری بین نوع تومور و بیان ژن hsa_circ_۰۰۰۶۹۹۰ مشاهده گردید.

بحث: پس از ارزیابی ها و مطالعات صورت گرفته می توان اظهار داشت Hsa_circ_۰۰۲۰۳۹۷ و hsa_circ_۰۰۰۵۹۸۶ از طریق تنظیم محور hsa-mir-۳٤a/CYCS در پیشروی کارسینوم سلولی کلیه دخیل هستند.

واژگان کلیدی : سیستم بیولوژی، کارسینوم سلولی کلیوی شفاف، hsa_circ_۰۰۲۰۳۹۷، hsa_circ_۰۰۰۵۹۸۶، hsa_circ_۰۰۰۳۰۲۸، hsa_circ_۰۰۰۶۹۹۰، شبکه RNA های درون زای رقابتی

Abstract

Three Circular RNAs (circRNAs) as New Potential Tumor Suppressors in Renal Cell Carcinoma

Background: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of the kidney cancer and many genes have been contributed to its development. However, its major molecular pathways have been poorly understood. Circular RNA (circRNA), a class of non-coding RNAs, are involved in a variety of biological processes in different cancers including RCC. This study aims to assess expression profile of four CircRNAs and their possible molecular pathways in correlation with miRNAs and differential expressed genes in RCC.

Abstract

Three Circular RNAs (circRNAs) as New Potential Tumor Suppressors in Renal Cell Carcinoma

Background: Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of the kidney cancer and many genes have been contributed to its development. However, its major molecular pathways have been poorly understood. Circular RNA (circRNA), a class of non-coding RNAs, are involved in a variety of biological processes in different cancers including RCC. This study aims to assess expression profile of four CircRNAs and their possible molecular pathways in correlation with miRNAs and differential expressed genes in RCC.

Methods: With a comprehensive literature review, we choose four circRNAs (hsa_circ_٠٠٢٠٣٩٧, _٠٠٠٥٩٨٦, _٠٠٠٣٠٢٨, and _٠٠٠٦٩٩٠) and then their expression were measured by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR) in our RCC patients. Moreover, we provided circRNA-miRNA-mRNA triple network of RCC with microarray analysis of differential expression genes (DEGs) and miRNAs profile data of RCC (obtained from the NCBI Gene expression Omnibus (GEO) datasets), analysis of the ToppGene database (providing the relationships between the miRNAs and DEGs and their molecular pathways) and the StarBase and circinteractome databases (predicting interaction between circRNAs and miRNAs). In this network, three DEGs (CASP٨, CCND١, CYCS) and ٥ miRNAs (hsa-miR-١٥٠, hsa-miR-٣٤a, hsa-miR-٤٩٤, hsa-miR-١٨٢, hsa-miR-٢١) regulated by the ٤ circRNAs were predicted.

Results: The expression of hsa_circ_٠٠٢٠٣٩٧, hsa_circ_٠٠٠٥٩٨٦, and hsa_circ_٠٠٠٦٩٩٠ were downregulated in our RCC patients. Our study revealed “pathway in cancer” as the most significant

pathway for DEGs. The identified circRNA-miRNA-mRNA in RCC suggested the four circRNAs as potential biomarkers which were correlated with above-mentioned miRNAs and mRNAs.

Conclusion: Hsa_circ_٠٠٢٠٣٩٧ and hsa_circ_٠٠٠٥٩٨٦ via regulating hsa-mir-٣٤a/CYCS axis, can be involved in the progression of RCC.

Key words: Carcinoma, Renal Cell, ceRNA, hsa_circ_٠٠٢٠٣٩٧, hsa_circ_٠٠٠٥٩٨٦, hsa_circ_٠٠٠٣٠٢٨, hsa_circ_٠٠٠٦٩٩٠