مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و سوم/شماره ۳۳۹/هفته سوم مرداد ماه ۱۳۹٤

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱/۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۳/۲۷

miR–۳۷۰ در سرطان پستان

حلیمه ملایی‌نژاد[۱]، دکتر ناهید اسکندری[۲]، دکتر عباسعلی پورآذر[۳]، دکتر علیرضا عندلیب[۳]، دکتر منصور صالحی[۴]، دکتر مزدک گنجعلی خانی حاکمی[۵]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: MicroRNA (miRNA یا miR)ها ۲۴–۱۸ نوکلئوتید دارند و بیان بعضی از آن‌ها در بین بافت طبیعی و سرطانی تفاوت‌هایی دارد. در این مطالعه، بیان miR–۳۷۰ را در مراحل (Stages) و درجات (Grades) مختلف بافت سرطان پستان انسان در مقایسه با بافت سالم مجاور آن مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: مطالعه‌ی مورد– شاهدی حاضر، بر روی ۲۲ نمونه‌ی بافت گرفته شده از افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پستان انجام شد و بیان miR–۳۷۰ را به روش Quantitative real-time PCR (Quantitative real-time polymerase chain reaction) مورد بررسی قرار داد.

یافته‌ها: نسبت بیان miR–۳۷۰ در بافت توموری، در مقایسه با بافت سالم مجاور آن (P = ۰/۰۱۱) و همچنین، نمونه‌هایی که سرطان آن‌ها در مرحله‌ی III (P = ۰/۰۰۴) یا درجه‌ی ۳ (P = ۰/۰۰۱) بودند، نسبت به سایر مراحل، افزایش معنی‌داری نشان داد.

نتیجه‌گیری: با توجه به بررسی بیان miR–۳۷۰ در مراحل و درجات مختلف و ارتباط آن با مراحل بالینی وخیم‌تر و پیشرفته‌تر تومور، می‌توان این miRNA را به احتمال یک OncomiRNA در سرطان پستان به حساب آورد و یا به عبارت دیگر، شاید بتوان آن را به عنوان یک شاخص پیش‌آگهی یا ابزار درمانی در سرطان پستان مطرح نمود.

واژگان کلیدی: MicroRNAs، سرطان پستان، Quantitative real-time polymerase chain reaction

ارجاع: ملایی‌نژاد حلیمه، اسکندری ناهید، پورآذر عباسعلی، عندلیب علیرضا، صالحی منصور، گنجعلی خانی حاکمی مزدک. **miR–۳۷۰ در سرطان پستان.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۴؛ ۳۳ (۳۳۹): ۹۳۱–۹۲۴

مقدمه

سرطان به نوعی از بیماری اطلاق می‌شود که در آن، گروهی از سلول‌ها رشد غیر قابل کنترل پیدا می‌یابند و به بافت‌های مجاور حمله می‌کنند و گاهی نیز از طریق خون و یا لنف، به نواحی دیگر بدن منتقل می‌گردند (۱). بر اساس مطالعات و نتایج به دست آمده در امریکا، سرطان پستان زنان و سرطان پروستات مردان، در میان انواع سرطان‌ها، بالاترین موارد جدید ابتلا به سرطان را به خود اختصاص می‌دهند (۲). علاوه بر این، سرطان پستان پس از سرطان ریه و مجاری

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴- استاد، گروه ژنتیک و زیست‌شناسی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۵- استادیار، گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر ناهید اسکندری
Email: neskandari@med.mui.ac.ir

تنفسی، دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در میان زنان را به خود اختصاص می‌دهد (۳).

مطالعات انجام شده، نشان می‌دهد که مبتلایان به سرطان پستان در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش (۴-۳ درصد) است. در ایران، سرطان سینه نیز یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها است که حدود ۲۱/۴ درصد از جمعیت زنان را درگیر کرده است (۴).

مطالعات متعدد نشان داده است که RNAهای کوچک نشده‌ی ۲۴-۱۸ نوکلئوتیدی (microRNAs یا miR)، مولکول‌های بسیار حفظ شده‌ای هستند که اعمال تنظیم ژن‌ها را پس از نسخه‌برداری از طریق مهار ترجمه یا شکستن RNA پیامبر (mRNA یا Messenger RNA) هدف، به واسطه‌ی شناسایی ناحیه‌ی ۳'UTR انجام می‌دهند (۵). بیان و اختلال در فعالیت این miRNAها می‌تواند منجر به مشکلات و بیماری‌های مختلفی در بدن شود که از مهم‌ترین آن‌ها سرطان است. در سرطان، miRNAها می‌توانند اثر مهار کنندگی تومور (Tumor suppressors) و یا سرطان‌زایی و هم‌افزایی (Oncomir) داشته باشند. افزایش بیان Oncomirها منجر به کاهش شدید mRNAهای سرکوبگر تومور می‌شود؛ حال آن که کاهش بیان miRNAهای سرکوبگر تومور، باعث افزایش پایداری و فعالیت mRNAهای ژن‌های انکوژن می‌گردد که روی هم رفته، این دو فعل و انفعال سلولی- مولکولی، منجر به افزایش رشد و تشکیل تومور می‌شوند (۹-۶).

مطالعات قبلی، نقش miRNAهای مختلف را به عنوان سرکوبگر تومور یا Oncomir در سرطان پستان نشان داده‌اند (۱۰-۹). علاوه بر این، گزارش شده است که میزان بیان miRNA بین بافت سرطانی در مقایسه با بافت سالم و همچنین، بین مراحل و درجات مختلف سرطان سینه تفاوت‌هایی وجود دارد (۱۴-۱۱).

عوامل نسخه‌برداری پیش التهابی مثل NF-kB (Nuclear factor kappa B)، STAT۳ (Signal transducer and activator of transcription ۳) و microRNAها اغلب در یک شبکه‌ی تنظیمی با هم همکاری می‌کنند و التهاب را به سرطان پیوند می‌دهند (۱۰). در مطالعات اخیر، miR-۳۷۰ به عنوان یکی از عوامل مهم در سندروم‌های التهابی و تغییرات سلولی- مولکولی مورد بررسی قرار گرفته است. miR-۳۷۰ به طور مستقیم MAP۳K۸ و LIN۲۸A را هدف قرار می‌دهد (۱۵، ۱۰) و از این طریق، مسیر NF-kB فعال می‌شود و باعث افزایش تنظیم ژن‌های هدف آن مانند MMP۲ (Matrix metalloproteinases۲)، MMP۹، کموکاین‌ها و سایتوکاین‌های درگیر در رگ‌زایی و التهاب (مانند Vascular endothelial growth factor یا VEGF، IL-۸ یا Interleukin-۸، IL-۶ یا Interleukin-۶ و نیز Tumor necrosis factor alpha یا TNFα) و ژن‌های درگیر در چرخه‌ی سلولی Cyclin D۱، D۲، D۳ و E که در تهاجم و متاستاز نقش دارند، می‌شود (۱۳-۱۲).

miR-۳۷۰ در فرایندهای زیستی متعددی مشارکت دارد، اما نقش آن در سرطان‌های بدخیم ضد و نقیض شناخته شده است؛ نقش miR-۳۷۰ به عنوان مهار کننده‌ی توموری در کارسینومای پاپیلاری تیروئید، سرطان کلورکتال (۱۶)، کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان (۱۷) و بدخیمی‌های کولانژیوسیت‌ها ثابت شده است (۱۸، ۱۵) و بر عکس، شواهد قابل توجهی افزایش بیان miR-۳۷۰ را در سرطان‌های معده،

پروستات و لوکمی میلوئیدی حاد و در مراحل پیشرفته‌ی این سرطان‌ها نشان داده‌اند که منجر به سرعت بخشیدن بدخیمی می‌شود (۲۱-۱۹).

تا کنون، نقش miR-۳۷۰ در سرطان پستان بررسی نشده است؛ بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، به منظور یافتن نشانگرهای زیستی احتمالی جهت تعیین وضعیت تومور پستان، بیان miR-۳۷۰ در مراحل (Stages) و درجات (Grades) مختلف بافت مبتلا به سرطان پستان انسان در مقایسه با بافت سالم مجاور آن، مورد مطالعه و بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

مطالعه‌ی مورد- شاهدی بر روی ۲۲ نمونه‌ی بافت تازه‌ی سرطان پستان (بافت مبتلا به تومور و بافت سالم مجاور آن) تهیه شده از بانک بافت‌های توموری ایران در سال ۱۳۹۲ انجام شد.

بیماران مورد مطالعه، تحت عمل جراحی، شیمی درمانی و یا رادیوتراپی نبودند و اطلاعات ضروری مثل سن، وضعیت یائسگی، سابقه‌ی ابتلای بستگان به سرطان، مصرف دارو و شیمی درمانی، سابقه‌ی بالینی و داده‌های هیستوپاتولوژیک از پرونده‌ی پزشکی و گزارش‌های پاتولوژی بیماران استخراج شد. پیش از شروع این مطالعه، کلیات طرح توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید و تصویب قرار گرفت.

استخراج microRNAها از ۵۰ میلی‌گرم بافت با استفاده از کیت Hybrid-R™ miRNA kit (GeneAll®, Korea) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده صورت گرفت. اندازه‌گیری غلظت RNAها توسط دستگاه نانودراپ (NANO SPEC CUBE biophotometer, German) انجام شد. سپس، RNAها در دمای ۸۰- درجه‌ی سانتی‌گراد به منظور انجام آزمایش‌های بعدی نگهداری گردیدند.

سنتز cDNA به روش پلی A پلیمراز با استفاده از ۱/۵ میکروگرم RNA استخراج شده و کیت miR-Amp kit صورت گرفت. در نهایت، با استفاده از روش Quantitative real-time PCR (Quantitative real-time polymerase chain reaction) به کمک پرایمرهای آماده‌ی شرکت پارس ژنوم و با به کارگیری کیت RT-PCR SYBER Green (پارس ژنوم، ایران) صورت پذیرفت. میزان بیان miR-۳۷۰ برای هر نمونه به صورت سه‌تایی (Triplicate) در دستگاه ABI۷۰۰۰ (Applied biosystems, USA) اندازه‌گیری شد. در نهایت، بیان miR-۳۷۰ در برابر ژن 5s rRNA بهینه‌سازی گردید (۲۲).

نسبت بیان miR-۳۷۰ در نمونه‌ی مبتلا به تومور در مقایسه با نمونه‌ی سالم مجاور تومور با نرم‌افزار REST ۲۰۰۹ (نسخه‌ی ۲/۰/۱۳ کیاژن) تعیین شد. P < ۰/۰۵۰ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

بررسی بیان miR-۳۷۰ به روش qRT-PCR بر روی ۲۲ نمونه‌ی بافت (بیمار و سالم) گرفته شده از بیماران مبتلا به تومور پستان و افراد سالم انجام شد. برای اطمینان از توزیع استاندارد میزان بیان، از ژن 5s rRNA به عنوان یک ژن اندوژن استفاده شد (۲۲).

تمام بیماران مورد مطالعه، دارای میانگین سنی ۱۱/۲ ± ۴۶/۹ سال بودند. تمام اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است.

بیان miR-۳۷۰ در وضعیت‌های بالینی و

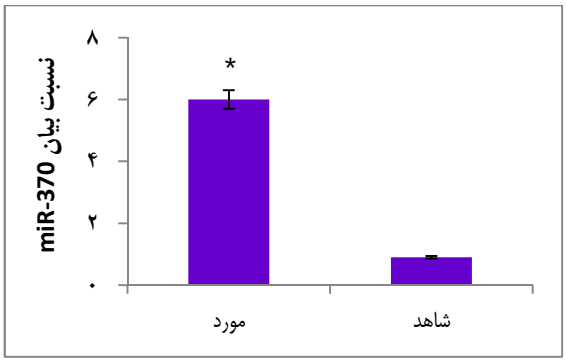
پاتولوژیک مورد بررسی قرار گرفت. بیان miR-۳۷۰ در بافت‌های مبتلا به تومور در مقایسه با بافت سالم مجاور آن، افزایش بیان را به صورت معنی‌دار نشان داد (P = ۰/۰۱۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک بیماران

مشخصات دموگرافیک	تعداد (درصد)
سن (سال)	
میانگین	۴۶/۹
محدوده‌ی سنی	۳۲-۷۷
وضعیت یائسگی	
بعد	۶ (۲۷/۳)
قبل	۱۶ (۷۲/۷)
سابقه‌ی خانوادگی	
منفی	۱۰ (۴۵/۵)
مثبت	۱۲ (۵۴/۵)

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، بیان miR-۳۷۰ در نمونه‌های مبتلا به تومور، نسبت به گروه شاهد (بافت‌های سالم) ۶/۰۲ برابر افزایش نشان داد. از طرف دیگر، با در نظر گرفتن مرحله‌ی بالینی تومور، نمونه‌هایی که در Stage III قرار داشتند، با نسبت بیان ۱۷۱/۷۳ افزایش بیان را به صورت معنی‌دار نشان دادند (P = ۰/۰۰۴).

در مقابل، با وجود افزایش بیان ژن در تومورهایی که در مرحله‌ی بالینی ۱ و یا ۲ قرار داشت؛ این افزایش بیان معنی‌دار به نظر نمی‌رسید (P = ۰/۲۹۷). همچنین، بررسی بیان miR-۳۷۰ در نمونه‌های تومروی با درجات (Grades) مختلف در مقایسه با بافت طبیعی، افزایش بیان را نشان داد که این افزایش، در نوع درجه‌ی ۱، ۱/۱۳، در نوع درجه‌ی ۲، ۴/۰۱ و در نوع درجه‌ی ۳، ۲۳/۰۰ بود. البته، تنها در نوع درجه‌ی ۳، این افزایش بیان به صورت معنی‌دار (P = ۰/۰۰۱) نشان داده شد. تمام تومورها از نظر اندازه به دو گروه > ۲ و ≤ ۲ سانتی‌متر تقسیم شدند. بر این اساس، افزایش بیان miR-۳۷۰ با اندازه‌ی بزرگ‌تر تومور، ارتباط مستقیم داشت (P = ۰/۰۱۳) (جدول ۲).



شکل ۱. نسبت بیان miR-۳۷۰ در نمونه‌ی تومور درجه‌ی ۳ در مقایسه با افراد شاهد، بیان miR-۳۷۰ در برابر ژن 5srRNA بهینه‌سازی گردید (* P < ۰/۰۵۰).

جدول ۲. نسبت بیان miR-۳۷۰ در گروه‌بندی با توجه به شاخص‌های کلینیک و پاتولوژیک تومور

	ویژگی‌های کلینیک و پاتولوژیک	تعداد (درصد)	نسبت بیان miR-۳۷۰	مقدار P
مرحله‌ی بالینی سرطان (Stage)	I	۵ (۲۲/۷۲)	۳/۶۴	۰/۴۴۰
	II	۱۲ (۵۴/۵۴)	۱/۸۳	۰/۴۳۰
	III	۵ (۲۲/۷۲)	۱۷۱/۷۳	۰/۰۰۴
درجه‌ی تومور (Grade)	۱	۴ (۱۸/۱۸)	۱/۱۳	۰/۹۶۰
	۲	۱۰ (۴۵/۴۵)	۴/۰۱	۰/۱۹۰
	۳	۸ (۳۶/۳۶)	۲۳/۰۰	۰/۰۰۱
اندازه‌ی تومور(سانتی‌متر)	≤ ۲	۲ (۹/۰۹)	۸/۰۵۶	۰/۱۸۰
	> ۲	۲۰ (۹۰/۹۱)	۵/۵۸	۰/۰۱۳

DCIS: Ductal carcinoma in situ; IDC: Invasive ductal carcinoma

بحث

سرطان یکی از مهم‌ترین معضلات سلامت عمومی در جهان است (۲) و ارتباط بسیاری از miRNAها با برخی از انواع سرطان شناسایی شده است. بیان تنظیم نشده‌ی microRNA در بسیاری از سرطان‌ها ثابت شده است. بنابراین، در سال‌های اخیر، پژوهشگران تمایل به بررسی پروفایل miRNAها در بافت‌های مبتلا به تومور داشته‌اند (۱۳). نقش متضاد miR-۳۷۰ در سرطان‌های مختلف نشان داده شده است؛ اما نقش آن در سرطان پستان (به عنوان سرطان‌زایی Oncomir و یا مهار کنندگی تومور) بررسی نشده است. به منظور بررسی بیان متفاوت miR-۳۷۰ در مراحل (Stages) و درجات (Grades) مختلف در بافت مبتلا به سرطان پستان نسبت به بافت سالم، الگوی بیان miR-۳۷۰ در ۲۲ نمونه‌ی بافت مبتلا به سرطان پستان انسان در مقایسه با بافت سالم مجاور آن، با روش qRT-PCR مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

در مطالعه‌ی حاضر مشاهده شد که میانگین سنی بیماران مبتلا به سرطان پستان در ایران (میانگین ۱۱/۲ ± ۴۶/۹ سال) در مقایسه با میانگین سنی جهان (برای مثال در کشور ایالات متحده‌ی امریکا با میانگین سنی ۶۴ سال، چین با ۵۰-۴۸ سال و ...) پایین‌تر بود که این یافته، با نتایج مطالعات پیشین همسو بود (۲۴-۲۳).

علاوه بر این، افزایش بیان شش برابری در نمونه‌های مبتلا به تومور در مقایسه با نمونه‌های شاهد، دیده شد (شکل ۱). نتایج مطالعه‌ی حاضر، هم‌راستا با یافته‌های پیشین در تعدادی از بدخیمی‌ها مثل سرطان پروستات، سرطان معده، لوکمی میلوئیدی حاد و تومور ویلمز بود که در این مطالعات نیز miR-۳۷۰ افزایش بیان دارد و به عنوان یک Oncomir عمل می‌کند (۲۵، ۲۱-۹).

از طرفی، با توجه به شاخص‌های کلینیک و پاتولوژیک نمونه‌ها شامل مرحله‌ی بالینی، درجه و اندازه‌ی تومور، در تومورهای با اندازه‌ی بزرگ‌تر، مرحله‌ی بالینی پیشرفته‌تر (Stage III) و درجه‌ی بالاتر (Grade ۳) افزایش بیان قابل توجهی دیده شد. شواهد پیشین در سرطان‌های دیگر نشان داده‌اند که افزایش بیان miR-۳۷۰ با مراحل بالینی وخیم‌تر و پیشرفت تومور مرتبط است (۲۵، ۲۱-۱۹). بنابراین، به علت ارتباط افزایش بیان miR-۳۷۰ با فنوتیپ پیشرفته‌تر و تهاجمی‌تر بیماری، می‌توان این miRNA را به احتمال یک Oncomir به حساب آورد. هر چند که مطالعاتی نیز کاهش بیان miR-۳۷۰ را در بدخیمی‌هایی مانند هپاتوسلولار کارسینوما، کولانژیو کارسینوما، رده‌ی سلولی سرطانی کلورکتال، رده‌ی سلولی مشتق از تومور (Central nervous system) CNS و کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان گزارش کرده‌اند (۲۷-۲۶، ۱۸-۱۵).

اهداف miR-۳۷۰ شامل MAP۳K۸ و WNT۱۰B (در کولانژیو کارسینومای انسانی) (۱۸، ۱۵)، FOXO۱ (سرطان پروستات) (۱۸)، WTX (تومور ویلمز یا Wilms' tumor) (۲۵)، TGFβRII (Transforming growth factor beta receptor II) در سرطان معده (۲۰)، Insulin receptor substrate ۱ (IRS۱) در کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان (۱۷)، NF۱ (Neurofibromatosis ۱) و FoxM۱ (Forkhead box ۱) در لوکمی میلوئیدی حاد (۲۸، ۱۹)، BAX (BCL۲-associated X protein) و AKT۱ یا PKB (Protein kinase B) (در سرطانی

کلورکتال) (۱۶) در مطالعات پیشین گزارش شده‌اند که این اهداف miR-۳۷۰، در پیشرفت یا جلوگیری از سرطان نقش دارند؛ تعدادی از آن ها به عنوان سرکوبگر تومور و تعدادی نیز به عنوان انکوژن عمل می‌کنند. بنابراین، اثرات ضد و نقیض miR-۳۷۰ در بدخیمی‌ها ممکن است به علت توانایی این miR-۳۷۰ در تنظیم بیان ژن‌های هدف متفاوت با عملکردهای متفاوت باشد که نتیجه‌ی نهایی، بستگی به زمینه‌ی سلولی مختلف دارد.

در مجموع، مطالعه‌ی حاضر افزایش بیان miR-۳۷۰ را در سرطان پستان نشان می‌دهد. نقش Oncomir و سطوح بیان بالاتر miR-۳۷۰ در مراحل پیشرفته‌تر سرطان پستان (درجه‌ی ۳ و مرحله‌ی III) می‌تواند پیشنهاد کننده‌ی دخالت این miRNA در پاتولوژی سرطان پستان باشد. اندازه‌گیری miR-۳۷۰ و ارتباط آن با مرحله‌ی تومور، ممکن است به عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگهی مورد توجه قرار گیرد. البته انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه‌های بزرگ‌تر ضروری است تا بتوان شواهد بیشتری در مورد نقش miR-۳۷۰ در پیشرفت سرطان سینه و همچنین، از آن به عنوان نشانگر تشخیصی و یا پیش‌آگهی مورد استفاده قرار گیرد.

علاوه بر این، برای تعیین پتانسیل استفاده از miR-۳۷۰ به عنوان ابزاری مؤثر در درمان سرطان پستان، شناسایی مولکول‌های هدف پایین‌دست این miRNA، بررسی اثرات تداخلی مولکولی آن در مسیرهای انتقال پیام و هدف قرار دادن آن‌ها در شرایط بدن (In vivo) باید مطالعات بیشتری انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد حلیمه ملایی‌نژاد به شماره‌ی ۳۹۲۴۵۰ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

از آقای محمد کاظمی (گروه زیست‌شناسی مولکولی و ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) به خاطر پشتیبانی فنی و کارکنان آزمایشگاه مرکزی (دانشگاه علوم پزشکی اصفهان) جهت همکاری صمیمانه در انجام پژوهش سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58(2): 71-96.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63(1): 11-30.
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2013.
4. Noroozi A, Jomand T, Tahmasebi R. Determinants of breast self-examination performance among Iranian women: an application of the health belief model. J Cancer Educ 2011; 26(2): 365-74.
5. Turnpenny PD. Emerys elements of medical genetics. 13th ed. London, UK: Churchill Livingstone; 2007. p. 192-215.
6. Hammond SM. MicroRNAs as oncogenes. Curr Opin Genet Dev 2006; 16(1): 4-9.
7. Kent OA, Mendell JT. A small piece in the cancer puzzle: microRNAs as tumor suppressors and oncogenes. Oncogene 2006; 25(46): 6188-96.
8. Shenouda SK, Alahari SK. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? Cancer Metastasis Rev 2009; 28(3-4): 369-78.
9. Wang B, Wang H, Yang Z. MiR-122 inhibits cell proliferation and tumorigenesis of breast cancer by targeting IGF1R. PLoS One 2012; 7(10): e47053.
10. Wu ZS, Wu Q, Wang CQ, Wang XN, Huang J, Zhao JJ, et al. miR-340 inhibition of breast cancer cell migration and invasion through targeting of oncoprotein c-Met. Cancer 2011; 117(13): 2842-52.

11. Blenkiron C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. Genome Biol 2007; 8(10): R214.
12. Iorio MV, Ferracin M, Liu CG, Veronese A, Spizzo R, Sabbioni S, et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. Cancer Res 2005; 65(16): 7065-70.
13. Lowery AJ, Miller N, Devaney A, McNeill RE, Davoren PA, Lemetre C, et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2/neu receptor status in breast cancer. Breast Cancer Res 2009; 11(3): R27.
14. Yan LX, Huang XF, Shao Q, Huang MY, Deng L, Wu QL, et al. MicroRNA miR-21 overexpression in human breast cancer is associated with advanced clinical stage, lymph node metastasis and patient poor prognosis. RNA 2008; 14(11): 2348-60.
15. An F, Yamanaka S, Allen S, Roberts LR, Gores GJ, Pawlik TM, et al. Silencing of miR-370 in human cholangiocarcinoma by allelic loss and interleukin-6 induced maternal to paternal epigenotype switch. PLoS One 2012; 7(10): e45606.
16. Bandres E, Cubedo E, Agirre X, Malumbres R, Zarate R, Ramirez N, et al. Identification by Real-time PCR of 13 mature microRNAs differentially expressed in colorectal cancer and non-tumoral tissues. Mol Cancer 2006; 5: 29.
17. Chang KW, Chu TH, Gong NR, Chiang WF, Yang CC, Liu CJ, et al. miR-370 modulates insulin receptor substrate-1 expression and inhibits the tumor phenotypes of oral carcinoma. Oral Dis 2013; 19(6): 611-9.
18. Meng F, Wehbe-Janek H, Henson R, Smith H, Patel T. Epigenetic regulation of microRNA-370 by interleukin-6 in malignant human cholangiocytes. Oncogene 2008; 27(3): 378-86.
19. Garcia-Orti L, Cristobal I, Cirauqui C, Guruceaga E, Marcotegui N, Calasanz MJ, et al. Integration of SNP and mRNA arrays with microRNA profiling reveals that MiR-370 is upregulated and targets NF1 in acute myeloid leukemia. PLoS One 2012; 7(10): e47717.
20. Lo SS, Hung PS, Chen JH, Tu HF, Fang WL, Chen CY, et al. Overexpression of miR-370 and downregulation of its novel target TGFbeta-RII contribute to the progression of gastric carcinoma. Oncogene 2012; 31(2): 226-37.
21. Wu Z, Sun H, Zeng W, He J, Mao X. Upregulation of MircoRNA-370 induces proliferation in human prostate cancer cells by downregulating the transcription factor FOXO1. PLoS One 2012; 7(9): e45825.
22. Lardizabal MN, Nocito AL, Daniele SM, Ornella LA, Palatnik JF, Veggi LM. Reference genes for real-time PCR quantification of microRNAs and messenger RNAs in rat models of hepatotoxicity. PLoS One 2012; 7(5): e36323.
23. Fan L, Strasser-Weippl K, Li JJ, St LJ, Finkelstein DM, Yu KD, et al. Breast cancer in China. Lancet Oncol 2014; 15(7): e279-e289.
24. Movahedi M, Haghighat S, Khayamzadeh M, Moradi A, Ghanbari-Motlagh A, Mirzaei H, et al. Survival rate of breast cancer based on geographical variation in Iran, a national study. Iran Red Crescent Med J 2012; 14(12): 798-804.
25. Cao X, Liu D, Yan X, Zhang Y, Yuan L, Zhang T, et al. Stat3 inhibits WTX expression through up-regulation of microRNA-370 in Wilms tumor. FEBS Lett 2013; 587(6): 639-44.
26. Gaur A, Jewell DA, Liang Y, Ridzon D, Moore JH, Chen C, et al. Characterization of microRNA expression levels and their biological correlates in human cancer cell lines. Cancer Res 2007; 67(6): 2456-68.
27. Xu WP, Yi M, Li QQ, Zhou WP, Cong WM, Yang Y, et al. Perturbation of MicroRNA-370/Lin-28 homolog A/nuclear factor kappa B regulatory circuit contributes to the development of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2013; 58(6): 1977-91.
28. Zhang X, Zeng J, Zhou M, Li B, Zhang Y, Huang T, et al. The tumor suppressive role of miRNA-370 by targeting FoxM1 in acute myeloid leukemia. Mol Cancer 2012; 11: 56.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 29.03.2015
Vol. 33, No. 339, 3rd Week, August 2015
Accepted: 17.06.2015

miR-370 Expression Analysis in Breast Cancer

Halimeh Mollainezhad[1], Nahid Eskandari PhD[2], Abbasali Pourazar PhD[3], Alireza Andalib PhD[3], Mansoor Salehi PhD[4], Mazdak Ganjalikhani-Hakemi PhD[3]

Original Article

Abstract

Background: MicroRNAs (MiRNAs) are 21-24 nucleotides which have different levels of expression between tumors and normal tissues. In this study, we analyzed the expression level of miR-370 in different stages and grades of human breast cancer tissues compared with adjacent normal tissues.

Methods: In this case-control study, the expression of miR-370 on 22 tissue samples (tumor and normal) from patients with breast cancer was investigated via quantitative real-time polymerase chain reaction method.

Findings: miR-370 expression showed a significant increase in tumor tissues compared to normal tissues (P = 0.001) as well as in cancer tissues at stage III (P = 0.004) and grade 3 (P = 0.011) than in other stages.

Conclusion: According to evaluation of miR-370 expression in different stages and grades and its relation to more advanced tumor stages/grades, it can possibility act as oncomiRNA in breast cancer. It may be suggested as a prognostic biomarker or therapeutic target in breast cancer, too.

Keywords: MicroRNAs, Breast cancer, Quantitative real-time polymerase chain reaction

Citation: Mollainezhad H, Eskandari N, Pourazar A, Andalib A, Salehi M, Ganjalikhani-Hakemi M. **miR370 Expression Analysis in Breast Cancer.** J Isfahan Med Sch 2015; 33(339): 924-31

1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran
2- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine AND Applied Physiology Research Center, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran
3- Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran
4- Professor, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Nahid Eskandari PhD, Email: neskandari@med.mui.ac.ir