مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۱۰، دی ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

بیان Hsa-miR-490 گردشی در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان

امیرحسن نیک فرجام: کارشناس ارشد،گروه ژنتیک، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

مجید پرنور: استادیار، گروه پژوهشی ترمیم نوری، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، مرکز ترمیم زخم، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول).
pornour@acecr.ac.ir

مجتبی سهرابی: استادیار، گروه ژنتیک، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سرطان، دومین عامل شایع مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی – عروقی در سراسر جهان و کشورهای توسعه یافته است. سرطان پستان از دلایل مهم مرگ و میر در زنان به شمار می‌رود. با تشخیص زودهنگام، مرگ و میر ناشی از سرطان پستان به صورت قابل توجهی در حال کاهش است. روش‌های تشخیص متفاوت بوده که یکی از آن‌ها به عنوان یک روش غیرتهاجمی، بررسی تغییرات بیان microRNA در سرم/پلاسما خون می‌باشد. در این مطالعه تغییرات بیان hsa-miR-490 در سرم به‌دست‌آمده از خون بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: در این مطالعه مورد – شاهدی، نمونه خون محیطی از ۳۰ نفر خانم مبتلا به سرطان پستان و ۳۰ نفر سالم به‌عنوان گروه کنترل جمع‌آوری شد. پس از استخراج RNA از سرم دو گروه، کنترل کیفیت RNA استخراج شده صورت گرفت و در نهایت سنتز cDNA انجام شد. تغییرات بیان ژن به روش real-time PCR مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان hsa-miR-490-5p در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان دارای افزایش معنی‌داری می‌باشد ($p<۰/۰۵$)، همچنین برای hsa-miR-490-3p تغییرات معنی‌داری ($p>۰/۰۵$) مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج مطالعه حاضر hsa-miR-490-5p از طریق اتصال به mRNA ژن FOXP3 و غیرفعال کردن آن سبب تضعیف سیستم ایمنی، رشد تومور و متاستاز در سرطان پستان می‌گردد که بیانگر نقش انکوژنی hsa-miR-490-5p می‌باشد.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

سرطان پستان،
hsa-miR-490-5p،
انکوژن،
FOXP3

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۴/۲۲
تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۹/۰۹

شیوه استناد به این مقاله:

Nikfarjam AH, Pornour M, Sohrabi M. The expression of Hsa-miR-490 in peripheral blood circulation of patients with breast cancer. Razi J Med Sci. 2019;26(10):87-94.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(10):87-94. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The expression of Hsa-miR-490 in peripheral blood circulation of patients with breast cancer

Amir Hassan Nikfarjam, MSc, Department of Genetic, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran
Majid Pornour, Assistant Professor, Department of Photo Healing and Regeneration, Medical Laser Research Center, Yara Institute, ACECR, Tehran, Iran (* Corresponding author). pornour@acecr.ac.ir
Mojtaba Sohrabi, Assistant Professor, Department of Genetic, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran

Abstract

Background: Cancer is the second most common cause of death after cardiovascular disease in worldwide and developed countries. Breast cancer is one of the major causes of mortality in women. Mortality from breast cancer is significantly reduced with early detection. There are several detection methods. One way is investigate the changes of microRNA expression in serum / plasma. In this study, we examined the expression of hsa-miR-490 in serum that obtained from patients with breast cancer.
Methods: In a cross-sectional comparative study, peripheral blood samples were collected from 30 subjects with breast cancer and 30 healthy individuals as a control group. Total mRNA was extracted from serum and cDNA was synthesized to study the hsa-miR-490-5p gene expression variations by real-time PCR.
Results: Significant increase was observed in gene expression and sera concentration of hsa-miR-490-5p in serum of breast cancer patient. Significant changes were not observed in gene expression of hsa-miR-490-3p in serum of breast cancer patient.
Conclusion: The obtained results indicated that hsa-miR-490-5p acts as oncomir in serum by targeting FOXP3 ($p<0.05$).

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
hsa-miR-490-5p,
Oncomir,
Breast cancer,
FOXP3

Received: 13/07/2019
Accepted: 30/11/2019

Cite this article as:
Nikfarjam AH, Pornour M, Sohrabi M. The expression of Hsa-miR-490 in peripheral blood circulation of patients with breast cancer. Razi J Med Sci. 2019;26(10):87-94

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

سرطان پستان یک بیماری نگران‌کننده در خانم‌ها است. این بیماری از مهم‌ترین و شایع‌ترین بیماری‌ها در زنان می‌باشد که از هر ۸ زن یک نفر را مبتلا کرده و جزء شایع‌ترین علت مرگ زنان در محدوده سنی ۳۵ تا ۵۵ سالگی می‌باشد. خطر ابتلا به سرطان پستان در مردان نیز وجود دارد اما میزان شیوع و بروز بیماری در زنان بیش از مردان است (۱). در سال‌های اخیر پیشرفت‌های بسیار خوبی در تشخیص زودهنگام و درمان این بیماری حاصل شده است. یکی از روش‌های غیرتهاجمی در تشخیص به موقع، بررسی بیان microRNA در سرم/پلاسما افراد می‌باشد. MicroRNA ها مولکول‌های کوچک RNA هستند و در تنظیم بیان ژن‌ها نقش ایفا می‌کنند. این مولکول‌های کوچک طولی در حدود ۱۸ تا ۲۵ نوکلئوتید دارند که از طریق اتصال به ناحیه ترجمه نشدنی انتهای mRNA ها با مهار ترجمه یا القای تجزیه باعث کنترل بیان ژن پس از رونویسی می‌گردند. MicroRNA ها در تنظیم پاسخ ایمنی، تکامل عصبی، تعمیر DNA، آپوپتوز، التهاب، عفونت و در سرطان دو نقش انکوژنی و مهارکننده توموری را از خود بروز می‌دهند (۲). در کنار نقش‌هایی که برای microRNAها ذکر شد، نقش آن‌ها زمانی که به‌عنوان بیومارکر شناسایی می‌شوند بسیار پررنگ‌تر می‌باشد. به‌عنوان مثال در بیماری لوپوس miR-21 و miR-155 با بیان بالای خود به‌عنوان بیومارکر درنظرگرفته می‌شوند (۳). در سرطان هم microRNA های بسیاری با نقش بیومارکری شناسایی شده‌اند که به‌عنوان مثال می‌توان به miR-125b و miR-205 اشاره کرد (۴). مطالعه پیرامون miR-490-3p در سرطان تخمدان نشان داد که با تنظیم بیان ژن هدف که ABCC2 می‌باشد، در مهار این سرطان با کاهش مقاومت به CDDP نقش ایفا می‌کند (۵). نقش مهار کنندگی تومور توسط miR-490-5p با هدف c-FOS در سرطان مثانه مشاهده شده است. در این مطالعه مشاهده شد که با افزایش معنی‌دار بیان miR-490-5p و کاهش معنی‌دار بیان c-FOS، کاهش تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز به همراه دارد (۶). در سرطان کلیه، مطالعات در ارتباط با miR-490-5p نقش مهار کنندگی تومور را برای این microRNA نشان داد. در این سرطان نقش مهارکنندگی تومور با هدف PIK3CA معرفی شد که با اتصال miR-490-5p به ناحیه '3 در PIK3CA و مهار بیان این ژن، مسیر سیگنالینگ phosphatidylinositol 3-kinase/Akt را مهار نموده و همچنین مهار PIK3CA باعث مهار رشد سلولی می‌گردد (۷). MiR-490-5p با دو هدف E2F2 و ECT2 نقش مهار متاستاز در سرطان کبد را ایفا می‌کند. در این مطالعه با افزایش بیان miR-490-5p، بیان دو ژن هدف این miR که شامل E2F2 و ECT2 می‌باشد کاهش یافته و به دنبال آن کاهش متاستاز در سرطان کبد مشاهده شد (۸). در بررسی نقش miR-490-3p در سرطان ریه، با افزایش بیان این microRNA و اتصال به ناحیه '3 ژن هدف CCND1 باعث مهار تکثیر سلولی در فاز G_1 چرخه سلولی شده و نقش مهارکنندگی را در این سرطان ایفا می‌کند (۹). MiR-490 در سرطان معده با افزایش بیان و اتصال به mRNA ژن هدف که hnRNPA1 می‌باشد، سبب کاهش بیان آن می‌گردد. HnRNPA1 با CCAT1 در ارتباط می‌باشد. تنظیم بیان این دو ژن توسط miR-490 سبب جلوگیری از رشد تومور و متاستاز در سرطان معده می‌گردد (۱۰). براساس اطلاعات موجود در وب‌سایت mirbase (www.mirbase.com)، اهداف بسیاری برای hsa-miR-490 وجود دارد. یکی از اهداف hsa-miR-490-5p، ژن(forkhead box P3) *FOXP3* می‌باشد. محصول پروتئینی این ژن در پاسخ سیستم ایمنی نقش ایفا می‌کند (۱۱). عمل *FOXP3* به‌صورت تنظیمی در گسترش عملکرد و تنظیم سلول‌های T ظاهر شده است (۱۲). تنظیم سلول‌های T در نهایت سبب افزایش پاسخ‌های ایمنی گشته و این خود باعث جلوگیری از آسیب سیستم ایمنی توسط سلول‌های سرطانی می‌گردد (۱۳). تنظیم پایین بیان *FoxP3* در نمونه‌های توموری حاصل از بیماران مبتلا به سرطان پستان،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

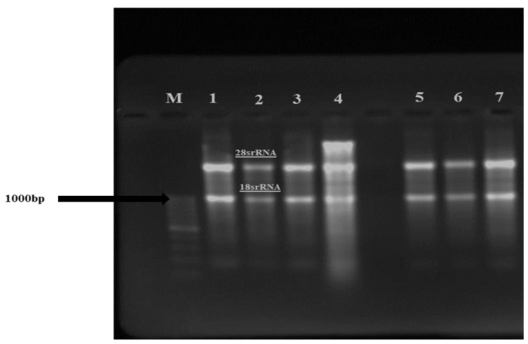
پروستات و تخمدان گزارش شده است، که نشان می‌دهد *FoxP3* یک ژن سرکوبگر تومور است (۱۴). *FoxP3* انکوژن‌های HER2 ، Skp2 ، SATB1 و MYC را سرکوب و بیان ژن‌های سرکوبگر تومور P21 و LATS2 را در سلول‌های سرطانی پستان و پروستات القاء می‌کند. *FOXP3* همچنین باعث فراخوانی سایر عوامل ضد تومور مثل CD39و CD8 می‌گردد. بیان بیش از حد CD39 در بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان مانند ملانوما، لوسمی، سرطان لوزالمعده، سرطان روده بزرگ و سرطان تخمدان یافت می‌شود. این بیان بیش از حد ممکن است از سلول‌های تومور محافظت کند و به آن‌ها امکان ایجاد مرحله فرار را بدهد (۱۵). با توجه به نقش *FOXP3* در تنظیم و تقویت سلول‌های T سیستم ایمنی(Treg) در سرطان پستان و با در نظر گرفتن نقش microRNA ها در گسترش Treg، هدف ما از این مطالعه را رقم می‌زند. هدف ما از این مطالعه بررسی تغییرات بیان hsa-miR-490 در سرم خون به‌دست‌آمده از بیماران مبتلا به سرطان پستان می‌باشد.

روش کار

نمونه‌گیری: در این مطالعه مورد-شاهدی، نمونه خون محیطی از۳۰ نفر خانم مبتلا به سرطان پستان در محدوده سنی ۳۵ تا ۶۰ سال و ۳۰ نفر سالم در محدوده سنی ۲۸ تا ۵۵ سال به‌عنوان گروه کنترل با کسب رضایت‌نامه کتبی از تمامی افراد (کد کمیته اخلاق: IR.IAU.QOM.REC.1397.011)، به میزان 5ml جمع‌آوری شد. نمونه‌گیری در بیمارستان امام رضا(ع) تهران در سال ۱۳۹۷، فروردین لغایت مرداد، تحت نظارت و همکاری متخصص جراحی آقای دکتر آریانا صورت گرفت.

استخراج RNA و سنتزcDNA : جهت جداسازی سرم، بعد از نمونه‌گیری حداکثر در مدت زمان یک ساعت نمونه‌ها در آزمایشگاه با دور g۸۰۰ سانتریفیوژ و مایع رویی که شامل سرم خون است را جدا نموده و در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگه داری می نماییم. از کیت استخراج RNA (RiboEX Gene All, England)، جهت جداسازی mRNA از سرم استفاده شد. به ویال حاوی سرم جداسازی شده ، ۵۰۰ میکرولیتر Riboex اضافه کرده و کاملاً محتویات ویال را چندین بار پیپتاژ می کنیم. به مدت ۵ دقیقه ویال ها را در دمای اتاق قرار داده سپس به آن‌ها ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم اضافه کرده و با دست به شدت تکان می دهیم. ویال ها را داخل سانتریفوژ برای ۱۰ دقیقه و دور RCF ۱۲۰۰۰ گذاشته تا سه فاز در ویال تشکیل شود .فاز رویی را جدا کرده و به یک ویال جدید انتقال می دهیم . ۲۰۰ میکرولیتر ایزوپروپیل به ویال اضافه کرده و بعد از اتمام کار به مدت شب تا صبح در دمای ۲۰- درجه می گذاریم. روز بعد ویال ها را با دورRCF ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ کرده و کل محتویات رویی را از ویال خارج می کنیم. سپس به ویال ها الکل ۷۵٪ اضافه کرده و دوباره با دور RCF ۷۵۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ کرده و در نهایت الکل را از ویال ها خارج کرده و اجازه می دهیم ویال ها خشک شود . ۴۰ میکرولیتر آب دیونیز به ویال ها اضافه کرده و داخل دستگاه هات پلیت با دمای ۵۶ درجه به مدت ۱۵ دقیقه قرار می دهیم.بعد از اتمام کار RNA استخراج شده را در دمای ۷۰- درجه نگه داری می کنیم. بعد از استخراج RNA از نمونه‌ها جهت کنترل صحت استخراج، باندهای 18srRNA،28srRNAو 5srRNA برروی ژل الکتروفورز مشاهده شد (شکل ۱). جهت سنتز cDNA از کیت سنتز(Fermentase, Germany) طبق دستورالعمل آن استفاده شد. با استفاده از نرم افزار oligo7 برای توالی‌های به‌دست‌آمده از وب‌سایت NCBI، طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۱).

Real-time PCR: جهت انجام real-time PCR، از کیت سایبرگرین (Roche, Germany) جهت نظارت بر تکثیر cDNA براساس اندازه گیری شدت فلوئورسانس



شکل ۱- کنترل کیفیت RNA استخراج شده به وسیله باندهای 18srRNA و 28srRNA

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱- پرایمرهای استفاده شده در Real-Time PCR

Locus	Primer (5'-3')	Amplicon size	Accession number
β-actin	F: AGACGCAGGATGGCATGGG R:GAGACCTTCAACACCCCAGCC	161bp	NM_001101.3
FOXP3	F: TCATCCGCTGGGCCATCCTG R: GTGGAAACCTCACTTCTTGGTC	385bp	NM_014009.3
MiR-490-5p	F: TGTTTTTGCCATGGATCTCCAG R: GTGCAGGGTCCGAGGT	74bp	MIMAT0004764
RNU6	F: CTCGCTTCGGCAGCACA R: AACGCTTCACGAATTTGCGT	94bp	NR_002439.1

و با استفاده از جفت پرایمر هـای miR-490-3p، miR-490-5p، *FOXP3*، β-actin و RNU6 (هـردو بـه‌عنوان کنتـرل داخلـی) اسـتفاده شـد (Corbett, Germany). برای هر نمونه در ۱۰ میکرولیتر محلول، شامل محلـول ۲ میلی لیتر Fast Start Master و ۰/۵ میکرومـولار از هر پرایمر مشخص شد. در مجموع ۹ میکرولیتر از ایـن مخلوط واکنش در ویال با حجـم ۰/۱ میلـی لیتـر قـرار داده شد و ۱ میکرولیتر از cDNA به‌عنوان الگـو اضـافه شد. چرخه حرارتی شامل یک مرحلـه اولیـه واسرشـت سازی در ۹۵ درجه سانتی گراد بـرای ۱۰ دقیقـه، یـک برنامه تکثیر برای ۴۵ سیکل تکـرار شـد. برنامـه طویـل سازی به مدت ۱۰ ثانیه، ۵۹ درجه سانتی گـراد (miR-490و *FOXP3*) و ۶۱ درجه سانتی گراد (RNU6 و β-actin) و ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۱۰ ثانیه بـا انـدازه گیری فلوئورسـانت در پایـان هـر مرحلـه از فـاز طویـل سازی می‌باشد. مرحله سوم شامل اجرای منحنـی ذوب توسط برنامه دستگاه real-time PCR می‌باشد. تجزیه و تحلیل منحنی ذوب تنها یک پیک را برای هـر واکـنش نشان داد.

تجزیـه و تحلیـل آمـاری: بـا اسـتفاده از نـرم افـزار Minitab18.1 تعداد نمونه‌ها تعیین شد. داده‌های real-time PCR با استفاده از روش ΔΔCt و نـرم افزارهـای اکسـل (ver.2010)، GraphPad PRISM (ver. 5.04) و تعیین همبستگی بیـان ژن‌هـا بـانرم افـزار SPSS 16 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. جهت بررسی تغییرات بیان ژن‌ها از آزمـون آنـالیز واریـانس اسـتفاده شـد. در مطالعه حاضر، مقدار P-value کمتر از ۰/۰۵ ($p<۰/۰۵$) به لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد.

یافته‌ها

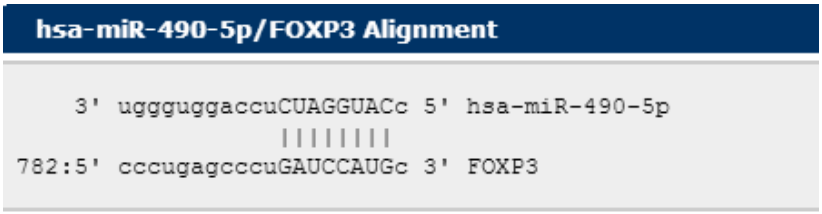
در مطالعـه حاضـر، تغییـرات در بیـان hsa-miR-490(3p,5p) و *FOXP3* در سرم دو گروه بیماران مبتلا به سرطان پستان و افراد سـالم بـه‌عنوان کنتـرل مـورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج QRT-PCR، میزان بیان ژن‌ها را در دو گروه نشان داد. تغییرات بیان *FOXP3* کاهش معنی‌داری را در بیماران مبتلا به سرطان پستان نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p<۰/۰۵$)؛ همچنین تغییرات بیان hsa-miR-490 متفاوت نشان داد. میزان تغییـرات بیـان hsa-miR-490-5p در بیمـاران نسـبت بـه گـروه کنتـرل افـزایش معنـی‌دار ($p<۰/۰۵$) نشـان داد، در حالیکـه بـرای hsa-miR-490-3p تغییـرات معنـی‌داری ($p>۰/۰۵$) در بیماران نسبت به افراد سالم مشاهده نشد (شکل ۲). آزمون همبستگی بـین بیـان FOXP3و hsa-miR-490-5p نشان دهنده ارتباط معنـی‌داری در بیـان این دو ژن ($p<۰/۰۱$) است.

بحث و نتیجه‌گیری

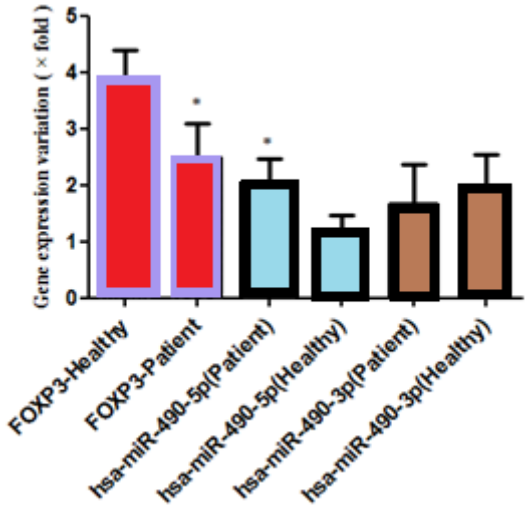
سرطان پستان شایع ترین سرطان در زنان اسـت کـه ۲۴/۲٪ از موارد سرطان زنان را شامل می‌شود؛ همچنین علت اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و عامل ۱۵٪ از مـرگ و میرهـای وابسـته بـه سـرطان در زنـان می‌باشد (GLOBOCAN 2018). اکثر سرطآن‌ها اگر به موقع تشخیص داده شوند قابل درمان بوده و همچنـین میزان اثرات سوء داروهای استفاده شده نیز کاهش مـی یابد. در تشخیص دیرهنگام سرطان پسـتان در خانمهـا که شامل مراحل سه و چهار می‌باشد ، عمل جراحی بـا برداشتن پستان وشیمی درمانی همراه است کـه هـر دو مورد در روحیـه زنـان تـأثیرات بسـیار مخربـی را دارد. شیمی درمانی یا حتـی پرتـو درمـانی عـلاوه بـر اثـرات درمانی خود باعث تخریب بافت های سالم نیز می‌شوند. روش هـای درمـانی دیگـر نظیـر پرتودرمـانی، شـیمی درمانی و غیره نیز تقریباً بـه همـان انـدازه کـه اثـرات

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

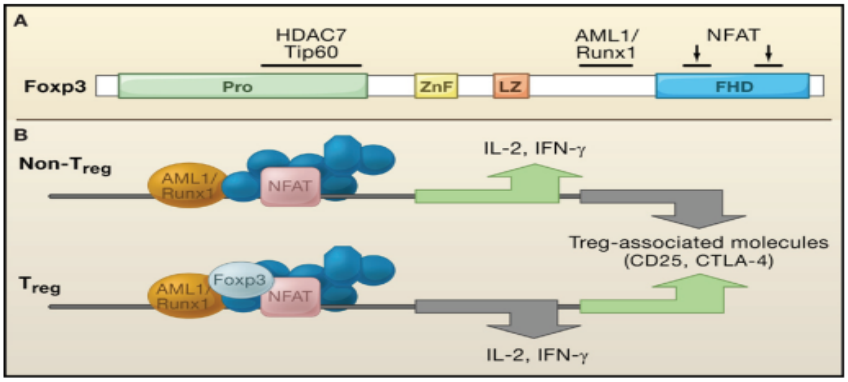
A)



B)



C)



شکل ۲- یکی از اهداف hsa-miR-490-5p ژن FOXP3 است که بااتصالmiR به mRNA هدف درتنظیم بیان آن دخیل است.(A اتصال hsa-miR-490-5p به ناحیه'۳ ژن FOXP3 (GAUCCAUG). (B تغییرات بیان hsa-miR-490-5p و ژن FOXP3 در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقابل افرادسالم (کنترل) که بیانگرافزایش بیانmiR درافرادبیمار نسبت به گروه کنترل و کاهش بیان FOXP3 دربیماران نسبت به گروه کنترل است. (C کمپلکس های دخیل در تنظیم سلول های T و محصولات هرکدام در شرایط non-Treg و Treg (Shimon Sakaguchi et al., 2008)

درمانی دارند برای سلول‌ها و بافت‌های سالم بیماران آسیب رسان می باشند. بنابراین در کنار این روش ها، روش تشخیصی غیرتهاجمی به وسیله سرم/پلاسما پر رنگ می‌شود. بررسی تغییرات بیان microRNA در پلاسما از جمله روش‌های غیرتهاجمی می‌باشد (۲۲). باتوجه به مطالعات متعدد پیرامون miR-490 در بافت سرطان پستان و سایر بافت‌های سرطانی، در این مطالعه سعی شده که نقش این miR در سرم به‌عنوان تشخیص غیرتهاجمی مورد بررسی قرار گیرد. باتوجه به نتایج به‌دست‌آمده که نشان از افزایش معنی‌دار hsa-miR-490-5p و کاهش معنی‌دار FOXP3 در سرم بیماران مبتلا به سرطان پستان است و نقش oncomiR را از خود نشان داده که در تضاد با مطالعات صورت گرفته در بافت سرطانی به‌عنوان مهارکننده سرطان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

می‌باشد. بیان بالای miR-490-3p باعث کاهش تکثیر، افزایش آپوپتوز، مهار متاستاز، کاهش TGF-α و بهبود عملکرد Bax می‌گردد. در مطالعه ای مشاهده شد که TGF-α هدف مستقیم miR-490-3p می‌باشد. همچنین مشاهده کردند که miR-490-3p با هدف مستقیم به c-Fos سبب مهار سرطان مثانه می‌گردد (۲۳). طی مطالعه ایZhao Lin وهمکاران بیان-miR 490-3p در بافت سرطان پستان بررسی کردند. سلول‌های سرطان سینه انسان MCF-7 و T47D را با miR-490-3p آلوده کردند و دریافتند که سطوح miR-490-3p در بافت سرطان پستان کمتر از بافت های پاراکارسینوم است. نتایج غربالگری نشان داد که بیان بیش از حد miR-490-3p باعث کاهش بیان پروتئینRhoA، Bcl-XLو P70S6K می‌شود. مدل موش xenograft تایید کرد که بیان بیش از حد miR-490-3p باعث سرکوب رشد تومور و کاهش بیانRhoA می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که miR-490-3p به منظور جلوگیری از تومورزایی سرطان پستان و پیشرفت آن با هدف قرار دادن RhoA به طور مستقیم عمل می‌کند (۲۴). براساس اطلاعات موجود در پایگاه target scan، یکی از اهداف پیشنهادی برای miR-490-5p، ژن *FOXP3* می‌باشد. *FOXP3* در تنظیم و گسترش سلول‌های T (Tregs) و دارای یک نقش بسیار مؤثر در از بین بردن سلول‌های توموری می‌باشد (۲۵). نحوه عملکرد FOXP3 وابسته به عملکردهای داخلی ژن هدف می‌باشد و مشخص شده است که FOXP3 تحت تأثیر دو فاکتور رونویسی NFAT و AML1/Runx1 بوده و در تبدیل non-Treg به Treg عملکردی مؤثر می باشند. در وضعیت non-Treg، شاهد عملکرد NFAT و AML1/Runx1 می باشیم و IL-2، IFN-γ، IL-4 در جهت تقویت سیستم ایمنی ترشح خواهند شد (۲۶). با اختلال در کمپلکس NFAT-AML1/Runx1، FOXP3 در جهت تقویت سیستم ایمنی، فعال شده و شاهد پیشرفت و تنظیم سلول‌های T(Treg) خواهیم بود. با فعالیت Treg، CD25 و CTLA-4 برای تقویت سیستم ایمنی ترشح خواهد شد (۲۷). مطالعه ای در ارتباط با miR-490-5p و ژن NFAT، نشان داد که با افزایش miR-490-5p بیان ژن NFAT در بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش می یابد که این فرآیند در رشد تومور مؤثر می‌باشد (۲۸). با غیرفعال شدن NFAT، FOXP3 در جهت تقویت سیستم ایمنی و تنظیم سلول‌های T، در شرایط عادی باید فعال گردد اما نتایج مطالعه حاضر نشان داد miR-490-5p با افزایش بیان و هدف قرار دادنmRNA ژن FOXP3، باعث جلوگیری از فعالیت آن و تضعیف سیستم ایمنی، رشد تومور و متاستاز در سرطان پستان می‌گردد؛ نتیجه کلی به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که این microRNA در سرطان پستان از خود با P-value کمتراز ۰/۰۱ (p<۰/۰۱) نقش انکوژنی را دارا می‌باشد و با هدف قرار دادن mRNA ژن FOXP3 در بیان آن تاثیر گذاشته و با کاهش بیان این ژن (p<۰/۰۵) سیستم ایمنی پیشرفت و تکامل خود را از دست داده و تومورزایی گسترش می یابد. پیشنهاد می‌گردد جهت ارزیابی بیشتر این microRNA بااهمیت بالا، نقش آن با تعداد نمونه‌های بیشتر و همچنین با کشت سلولی مورد بررسی قرار بگیرد تا در صورت تایید نقش oncomiR، miR-490 به‌عنوان بیومارکر در تشخیص به موقع سرطان پستان مورد استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

این پژوهش حاصل بخشی ازپایان نامه کارشناسی ارشد می‌باشد که با نظارت آقای دکتر پرنور و جمع‌آوری نمونه‌ها با لطف و همکاری آقای دکتر آریانا صورت گرفته است و نویسندگان کمال تقدیر و تشکر را از بزرگواران دارند.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424.

2. Khoshmirsafa M, Seif F, Mohsenzadegan M, Najafi M, Mokhtarian K, Shekarabi M. Circulating microRNAs, valuable biomarkers in biological fluids. Razi J Med Sci. 2017 Oct 15;24(7):22-36.

3. Khoshmirsafa M, Kianmehr N, Falak R, Mowla SJ, Seif F, Mirzaei B, et al. Elevated expression of miR-21 and miR-155 in peripheral blood mononuclear cells as potential biomarkers for lupus

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

nephritis. International J Rhe Dis. 2019 Mar;22(3):458-67.
4. Orangi E, Motovali-Bashi M, Tabatabaeian M. Evaluating the clinical importance of long-non coding RNA MALAT1 expression in breast cancer. Razi J Med Sci. 2019;26(3):13-23.
5. Tian J, Xu YY, Li L, Hao Q. MiR-490-3p sensitizes ovarian cancer cells to cisplatin by directly targeting ABCC2. Am J Tran Res. 2017;9(3):1127.
6. Lan G, Yang L, Xie X, Peng L, Wang Y. MicroRNA-490-5p is a novel tumor suppressor targeting c-FOS in human bladder cancer. Arch Med Sci. 2015 Jun 19;11(3):561.
7. Chen K, Zeng J, Tang K, Xiao H, Hu J, Huang C, et al. miR-490-5p suppresses tumour growth in renal cell carcinoma through targeting PIK3CA. Biol Cell. 2016 Feb;108(2):41-50.
8. Fang ZQ, Li MC, Zhang YQ, Liu XG. MiR-490-5p inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by down-regulating E2F2 and ECT2. J Cell Bio. 2018 Oct;119(10):8317-24.
9. Gu H, Yang T, Fu S, Chen X, Guo L, Ni Y. MicroRNA-490-3p inhibits proliferation of A549 lung cancer cells by targeting CCND1. Biochem Biophysic Rese Commun. 2014 Jan 31;444(1):104-8.
10. Zhou B, Wang Y, Jiang J, Jiang H, Song J, Han T, et al. The long noncoding RNA colon cancer-associated transcript-1/miR-490 axis regulates gastric cancer cell migration by targeting hnRNPA1. IUBMB Life. 2016 Mar 1;68(3):201-10.
11. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science. 2003 Feb 14;299(5609):1057-61.
12. Brunkow ME, Jeffery EW, Hjerrild KA, Paeper B, Clark LB, Yasayko SA, et al. Disruption of a new forkhead/winged-helix protein, scurfin, results in the fatal lymphoproliferative disorder of the scurfy mouse. Nature Gene. 2001 Jan;27(1):68.
13. Josefowicz SZ, Lu LF, Rudensky AY. Regulatory T cells: mechanisms of differentiation and function. Ann Rev Immunol. 2012 Apr 23;30:531-64.
14. Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, Dooley JL, Farr AG, Rudensky AY. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. Immunity. 2005 Mar 1;22(3):329-41.
15. Tan B, Anaka M, Deb S, Freyer C, Ebert LM, Chueh AC, et al. FOXP3 over-expression inhibits melanoma tumorigenesis via effects on proliferation and apoptosis. Oncotarget. 2014 Jan;5(1):264.
16. Rico-Rosillo MG, Vega-Robledo GB, Oliva-Rico D. Importancia de los microARN en el diagnóstico y desarrollo de enfermedades. Revista Med Ins Mexico Seg Soc. 2014;52(3):302-7.
17. Sun KX, Chen Y, Chen S, Liu BL, Feng MX, Zong ZH, et al. The correlation between microRNA490-3p and TGFα in endometrial carcinoma tumorigenesis and progression. Oncotarget. 2016 Feb 23;7(8):9236.
18. Zhao L, Zheng XY. MicroRNA-490 inhibits tumorigenesis and progression in breast cancer. OncoTargets Ther. 2016;9:4505.
19. Nair S, Aldrich AJ, McDonnell E, Cheng Q, Aggarwal A, Patel P, et al. Immunologic targeting of FOXP3 in inflammatory breast cancer cells. PloS One. 2013 Jan 14;8(1):e53150.
20. Wan YY, Flavell RA. Regulatory T-cell functions are subverted and converted owing to attenuated Foxp3 expression. Nature. 2007 Feb;445(7129):766.
21. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T H 17 and regulatory T cells. Nature. 2006 May;441(7090):235.
22. Nikfarjam A, Pornour M, Sohrabi M. The correlation between expression of hsa-miR-490-5p and NFAT5 in peripheral blood mononuclear cell (PBMCs) obtained from breast cancer patients. J Gen Res. 2019 Jul 22.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]