مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۹، شماره ۹، آذر ۱۴۰۱ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تغییرات بیان Mir-183 و ژن FOXO1 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان پستان

نازنین حبیبی: گروه زیست‌شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

مهسا رکابی: مرکز تحقیقات بیماری‌های تنفسی اطفال، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی پژوهشی درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

محمد نظری: سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) nazari1358@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: امروزه، سرطان به عنوان یک معضل عمده‌ی بهداشتی و تأثیرگذار بر سلامت جامعه محسوب می‌گردد. microRNA ها گروهی از RNA های حفاظت شده تک‌رشته‌ای کوتاه (بین ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید) و غیر کد کننده هستند که به عنوان تنظیم‌کننده‌های بعد از رونویسی بیان ژن، در گستره وسیعی از حیوانات، گیاهان و ویروس‌ها، عمل می‌کنند. ژن FOXO1 یکی از اهداف miR-183 می‌باشد که در بلوغ لنفوسیت‌ها مؤثر بوده و افزایش بیان miR-183 در بیماران مبتلا به سرطان باعث تداخل در عملکرد سیستم ایمنی خواهد شد. هدف از این تحقیق بررسی تغییرات بیان miR-183 و ژن FOXO1 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) مبتلایان به سرطان پستان بود.

روش کار: مطالعه بر روی ۶۰ نمونه شامل دو گروه بیمار و سالم انجام شد. مراحل انجام مطالعه شامل: جدا سازی سلول‌های PBMC، استخراج RNA از PBMCs به دست آمده از بیماران، طراحی پرایمرهای مخصوص برای ژن‌های هدف، سنتز cDNA از RNA های به دست آمده، کنترل کیفیت cDNA سنتز شده با استفاده از ژن خانه‌دار بتا اکتین و 5SrRNA و حصول اطمینان از سلامت cDNA، انجام Real Time PCR جهت بررسی تغییرات بیان ژن FOXO1، بررسی تغییرات میزان miR-183 و در نهایت آنالیزهای آماری توسط نرم‌افزار Rest 2009 انجام شد.

یافته‌ها: با آنالیز داده‌ها مشخص گردید که افزایش معنی‌دار miR-183 (P<۰/۰۰۱) و کاهش FOXO1 (P<۰/۰۵) در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان وجود دارد.

نتیجه‌گیری: کاهش بیان ژن FOXO1 و نیز افزایش بیان miR-183 باعث کاهش بلوغ لنفوسیت‌ها شده و این عملکرد باعث تضعیف و سرکوب سیستم ایمنی می‌گردد که نتیجه این اتفاق تکثیر و تمایز سلول‌های سرطانی و گسترش تومور می‌گردد که می‌توان از آن به عنوان بیومارکر تشخیصی یا پیش‌آگهی استفاده نمود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

سرطان پستان،
FOXO1،
miR-183،
بیان ژن،
سلول تک‌هسته‌ای خون محیطی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۶/۱۹

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۹/۱۹

شیوه استناد به این مقاله:

Habibi N, Rekabi M, Nazari M. Mir-183 and FOXO1 Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Breast Cancer Patients. Razi J Med Sci. 2022;29(9):124-131.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

Razi Journal of Medical Sciences. 2022;29(9):124-131. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

Mir-183 and FOXO1 Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Breast Cancer Patients

Nazanin Habibi: Department of Biology, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran
Mahsa Rekabi: Pediatric Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Mohammad Nazari: Academic Center for Education, Culture, and Research, Tehran, Iran (* Corresponding author) nazari1358@yahoo.com

Abstract

Background & Aims: Today, cancer is considered as a major health problem and affects the health of society. Breast cancer is the second leading cause of cancer death in women after lung cancer. According to epidemiological studies, cancer is the second most common cause of death after cardiovascular disease worldwide and the third leading cause of death after cardiovascular disease and accidents in less developed countries. Cancer occurs as a result of uncontrolled cell division, which is the result of environmental factors and genetic disorders. The four key genes involved in cancer cell development include oncogenes, tumor suppressor genes, DNA repair genes, and programmed death genes. The prevalence of breast cancer varies from about 8 to 12 women in different communities. About 30% of all monogenic breast cancers are due to mutations in the BRCA breast cancer genes, which will eventually lead to breast cancer with a dominant inheritance pattern. Repair genes naturally make proteins and enzymes that repair damaged genes. When these genes are mutated, they cannot repair the defects of other genes. One of the repairing genes is BRCA-1 gene, which has a hereditary role in the production and growth of cancer cells in female breasts when it has a mutation.
MicroRNAs are a group of short, single-stranded (between 19 and 23 nucleotides) and non-coding conserved RNAs that act as post-transcriptional regulators of gene expression in a wide range of animals, plants, and viruses. The FOXO1 gene is one of the targets of miR-183, which is involved in the maturation of lymphocytes, and increased expression of miR-183 in cancer patients will interfere with immune function. Studies on miR-183-3p in breast cancer have shown that this microRNA is a Tumor suppressor-mir (Ts-mir) that prevents tumor formation and differentiation and has an inhibitory role. Another feature is the inhibition of cell proliferation and metastasis and stops the cell cycle in the G1 stage. miR-183 can play a role in other cancers in addition to breast cancer, depending on the type of target and location of activity. The aim of this study was to evaluate the expression changes of miR-183 in nuclear nuclei of breast cancer patients.
Methods: The study was performed on 60 samples including two groups of patients and healthy people. All actions and tests performed in this research and sampling have been approved by the work instructions of the ethics committee of Qom branch of the Azad University (ethics code: IR.IAU.QOM.REC.1397.010). Study steps include: extraction of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs), extraction of RNA from PBMCs obtained from patients, design of specific primers for target genes, synthesis of cDNA from RNAs obtained, quality control of cDNA synthesized with Use of beta-actin and 5SrRNA housekeeping genes and ensure cDNA health,

Keywords
Breast cancer,
FOXO1,
miR-183,
Gene expression,
Peripheral blood mononuclear cell

Received: 10/09/2022
Published: 10/12/2022

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

Real Time PCR to study changes in FOXO1 gene expression, changes in miR-183 and finally statistical analysis. In this study, the results obtained from Real-time PCR (Ct) were analyzed using LinReg software by examining the amount of fluorescence read by the device for each sample and the efficiency of each sample, the Ct of the reference gene and the target gene in both patient and healthy groups The data were then used and analyzed by Rest 2009 to determine whether the P-value was less than 0.05.

Results: The results of analysis of data obtained from Real time-PCR show that the expression of FOXO1 gene in peripheral blood cells significantly decreases in samples of breast cancer patients compared to healthy individuals ($P < 0.05$). While in the expression of miR-183 gene, a significant increase was observed in the samples of people with breast cancer compared to the group of healthy people ($P <0.001$).

Conclusion: Decreased expression of FOXO1 gene reduces the maturation of lymphocytes and this function weakens and suppresses the immune system, which results in the proliferation and differentiation of cancer cells and tumor spread, which can be used as a biomarker. Limitations of the study include the small number of patients, the lack of classification of patients based on markers such as Her2nue, BRCA-1 and other diagnostic markers.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Habibi N, Rekabi M, Nazari M. Mir-183 and FOXO1 Gene Expression Changes in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Breast Cancer Patients. Razi J Med Sci. 2022;29(9):124-131.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

مقدمه

امروزه، سرطان به عنوان یک معضل عمده‌ی بهداشتی و تأثیرگذار بر سلامت جامعه محسوب می‌گردد (۱). بر اساس مطالعات اپیدمیولوژیک، سرطان در سراسر جهان و کشورهای توسعه یافته دومین عامل شایع مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی - عروقی گزارش شده است و در کشورهای کمتر توسعه یافته، سومین عامل مرگ بعد از بیماری‌های قلبی - عروقی و حوادث به شمار می‌رود (۲، ۳). یکی از این سرطان‌ها، سرطان پستان می‌باشد. این سرطان از رشد کنترل نشده سلول‌ها در ناحیه سینه حاصل می‌شود. بررسی‌ها نشان می‌دهد این سرطان حاصل یک فرآیند مرحله به مرحله و در نتیجه تغییرات ژنتیکی متفاوت است (۴، ۵). سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها به وجود می‌آید که اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی است. چهار دسته از ژن‌های کلیدی که در هدایت سلول‌های سرطانی نقش دارند شامل آنکوژن‌ها، ژن‌ها مهارکننده توموری، ژن های ترمیم‌کننده DNA و ژن های مرگ برنامه ریزی شده هستند (۶، ۷). سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در خانم‌ها است. شیوع سرطان پستان حدود یک نفر مبتلا در 12-8 خانم در جوامع مختلف متفاوت است. حدود ۳۰ درصد از کل سرطان‌های تک ژنی پستان به علت جهش در ژن‌های سرطان پستان BRCA است که در نهایت منجر به سرطان پستان با الگوی توارث غالب خواهد شد (۸، ۹). البته به علت نفوذ ناکامل این ژن‌ها ممکن است با وجود داشتن الل معیوب، فرد به سرطان پستان مبتلا نشود. مجموع مطالعات نشان داده که بیش از ۴۰ درصد از مبتلایان در سنین ۴۰-۵۰ سال بوده‌اند و میانگین سنی آنان در ایران کمتر از سایر کشورها بوده است (۱۰، ۱۱). یکی از این تغییرات ژنتیکی در خانم‌ها که باعث ایجاد سرطان پستان می‌شود، حذف کروموزومی مثل ژن ERB-B می‌باشد (۹).

ژن‌های ترمیم‌کننده، به‌طور طبیعی پروتئین‌ها و آنزیم‌ها را می‌سازد که خاصیت ترمیم‌کننده ژن‌های صدمه‌دیده را دارند. هنگامی که این ژن‌ها دچار جهش شوند، نمی‌توانند نواقص ژن‌های دیگر را باز سازی کنند. یکی از ژن‌های ترمیم‌کننده، ژن BRCA-1 است، این ژن در هنگام موتاسیون داشتن به تولید و رشد سلول‌های سرطان در پستان زنان به‌صورت وراثتی نقش مؤثری دارد (۱۲، ۱۳). تومورمارکرها موادی هستند که در بدن فرد مبتلا به سرطان یافت می‌شوند. اهمیت بالای تومورمارکرها در غربالگری و تشخیص زودهنگام سرطان می‌باشد (۱۴). پروتئین CA15-3 بیشتر در مطالعات بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. مقدار بالای آن تنها در ۱۰ درصد افراد در مرحله اولیه سرطان دیده می‌شود و در حدود ۷۰ درصد مبتلایان به سرطان در مرحله پیشرفته این مارکر افزایش دارد (۱۶-۱۴). پروتئین FOXO1 خود از طریق فسفریلاسیون بر روی چندین ریشه خود تنظیم می‌شود و خواص رونویسی آن بستگی به وضعیت فسفریلاسیون آن دارد. FOXO1 نقش مهمی در بیان و عملکرد سیگنالینگ این گیرنده‌ها ایفا می‌کند و T-cell را به سمت Regulatory T cells (Tregs) شدن پیش می‌برد. بیان ژن FOXO1 و اختلال عملکرد سلولی در پاتولوژی مزمن نشان داده شده است و کاهش بیان ژن FOXO1 و در پستان منجر به اختلال در عملکرد سلولی می‌شود (۱۷).

microRNA ها (miRNA) گروهی از RNA های حفاظت شده تک‌رشته‌ای کوتاه (بین ۱۹ تا ۲۳ نوکلئوتید) و غیر کدکننده هستند که به عنوان تنظیم‌کننده‌های بعد از رونویسی بیان ژن، در گستره وسیعی از حیوانات، گیاهان و ویروس‌ها، عمل می‌کنند. miRNA ها نقش تنظیمی حیاتی را در گستره وسیعی از فرآیندهای بیولوژیکی شامل: تکامل اولیه، تمایز سلولی، تکثیر، آپوپتوز و ... ایفا می‌کنند (۲۰-۱۸)؛ بنابراین بیان تغییر یافته miRNA ها با بیماری‌های متعددی در ارتباط است. مطالعات بیشماری ارتباط بین بیان نابجا miRNA ها و شروع و پیشرفت بیماری‌های انسانی، اختلالات ژنتیکی و تغییر عملکرد سیستم ایمنی را نشان داده‌اند. miRNA ها می‌توانند هم به عنوان انکوژن و هم سرکوبگر تومور عمل کنند که نشان‌دهنده اهمیت آن‌ها در سرطان‌های انسانی است؛ بنابراین پروفایل بیانی miRNA ها می‌تواند به عنوان بیومارکر برای شروع بیماری به کار رود (۲۱). مطالعات صورت گرفته بر روی miR-183-3p در سرطان پستان مشخص کرده که این microRNA به‌عنوان یک Tumor suppressor-mir (Ts-mir) می باشد که از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

تومورزائی و تمایز آن جلوگیری می‌کند و نقش مهار کنندگی دارد. دیگر ویژگی آن جلوگیری از تکثیر سلولی و متاستاز می‌باشد و چرخه سلولی را در مرحله G1 متوقف می‌کند. miR-183 با توجه به نوع هدف و محل فعالیت می‌تواند افزون بر سرطان پستان در سایر سرطان‌ها نقش ایفا کند (۲۲، ۲۳). هدف از این تحقیق بررسی تغییرات بیان miR-183 و ژن FOXO1 در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی مبتلایان به سرطان پستان بود.

روش کار

نمونه‌گیری: نمونه‌های بررسی شده شامل ۳۰ نمونه خون کامل در هر گروه بیمار و گروه شاهد بود با رنج سنی ۴۵ تا ۶۵ سال صورت گرفت. در این مطالعه جمعاً تعداد ۶۰ نمونه مورد بررسی قرار گرفت. تمامی اقدامات و آزمایشات صورت گرفته در این تحقیق و نمونه‌گیری، توسط دستور العمل کار کمیته اخلاق دانشگاه آزاد واحد قم تایید گردیده است (کد اخلاق: IR.IAU.QOM.REC.1397.010). در مرحله بعد گلبول‌های سفید خون محیطی جدا شدند. در این مطالعه از هر فرد به میزان ۵ میلی‌لیتر خون کامل همراه با ضد انعقاد EDTA گرفته شد سپس ml۴ از خون را با ml۴ از محلول PBS رقیق و به آرامی مخلوط شد. سپس ml۲ فایکول را به دو فالکون ml۱۵ استریل وارد نموده و نیمی از خون رقیق شده توسط PBS به آرامی توسط پیپت پاستور روی ml۲ فایکول موجود در هرکدام از فالکون ها اضافه شد. سپس دو فالکون را درون سانترفیوژ قرار داده و برای min۲۰ در دور rpm۲۵۰۰ با شتاب اولیه ۲ سانترفیوژ شد. نتیجه کار در هر فالکون ۴ فاز کاملاً مشخص شد که به ترتیب عبارتند از ۱-گلبول‌های قرمز خون و هموگلوبین و نوتروفیل ها ۲- فایکول ۳-لایه ابری حاوی WBC و پلاکت‌ها (Buffy coat) و ۴-پلاسما می‌باشند. لایه ابری حاوی لکوسیت‌ها را درون یک فالکون ml۱۵ ریخته و دو مرتبه سلول‌ها شسته شدند تا اثر سمی فایکول از بین برود. در مرحله بعد RNA از PBMC ها استخراج شد.

استخراج RNA و ساخت cDNA با استفاده از کیت استخراج Riboex، طبق پروتکل شرکت سازنده استخراج RNA صورت گرفت که به اختصار به شرح زیر است: به میکروتیوب حاوی سلول‌های سفید خون جداسازی شده، ۵۰۰ میکرولیتر Riboex اضافه کرده و کاملاً محتویات میکروتیوب را چندین بار پیپتاژ می‌کنیم. به مدت ۵ دقیقه میکرو تیوب ها را در دمای اتاق قرار داده سپس به آن‌ها ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم اضافه کرده و با دست به شدت تکان می‌دهیم. میکرو تیوب ها را داخل سانتریفوژ برای ۱۰ دقیقه و دور ۱۲۰۰۰ RCF گذاشته تا سه فاز در میکروتیوب تشکیل شود. فاز رویی را جدا کرده و به یک میکروتیوب جدید انتقال می‌دهیم. به میکروتیوب جدید به مقدار ۲۰۰ میکرولیتر ایزوپروپیل اضافه کرده و بعد از اتمام کار به مدت شب تا صبح در دمای ۲۰- درجه می‌گذاریم. روز بعد میکروتیوب ها را با دور ۱۲۰۰۰RCF سانتریفوژ کرده و کل محتویات رویی را از میکروتیوب خارج می‌کنیم. سپس به میکروتیوب‌ها الکل ۷۵٪ اضافه کرده و دوباره با دور ۷۵۰۰ RCF به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ کرده و در نهایت الکل را از میکروتیوب‌ها خارج کرده و اجازه می‌دهیم میکروتیوب‌ها خشک شود. به میزان ۴۰ میکرولیتر آب دیونیز به میکروتیوب ها اضافه کرده و داخل دستگاه هات پلیت با دمای ۵۶ درجه به مدت ۱۵ دقیقه قرار می‌دهیم. بعد از اتمام کار RNA استخراج شده را در دمای ۷۰- درجه نگه داری می‌کنیم. در مرحله بعد، غلظت RNA های استخراج شده را با استفاده از اسپکتروفتومتری (نانودراپ) خوانده شد که طبق دستورالعمل کیت Riboex قابل قبول بود.

ارزیابی سرمی miR-183: روش ارزیابی بیان miRNA به روش Relative real time PCR بود و با استفاده از کیت Fermentas انجام شد. طراحی پرایمر برای ژن بتا اکتین و سایر ژن‌ها از پایگاه داده مربوط به نوکلئیک اسید در NCBI به دست آمد. پس از به دست آوردن توالی رونوشت ژن مورد نظر، به کمک برنامه طراحی پرایمر Oligo 5 پرایمرها طراحی و به صورت آنلاین جهت بررسی اختصاصیت آن‌ها، در پایگاه اطلاعات داده مربوط به نوکلئیک اسید مجدداً blast

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

جدول ۱- توالی پرایمرهای استفاده شده در مقاله

locus	Primers	Amplicon size
β-actin- forward	5'- AGACGCAGGATGGCATGGG-3'	161bp
β-actin- reverse	5'-GAGACCTTCAACACCCCAGCC-3'	
Forward -FOXO1	GAGGGTTAGTGAGCAGGTTACAC	175bp
Reverse -FOXO1	TGCTGCCAAGTCTGACGAAAG	
Forward-miR-183-5p	5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAGTGAATTC-3'	146bp
Reverse-miR-183-5p	5'-ATACTATGGCACTGGTAGAATTCACT-3'	

گردید (جدول ۱).

آنالیز آماری: در این مطالعه از ct های به دست آمده از Real-time PCR به کمک نرم‌افزار LinReg با بررسی میزان فلور سانت خوانده شده تو سط د ستگاه برای هر نمونه و efficiency هر نمونه، Ct های ژن رفرانس و ژن هدف را در دو گروه بیمار و سالم بررسی نموده و سپس داده‌ها توسط Rest 2009 جهت تعیین میزان معنادار بودن یا نبودن (P-value) کوچک‌تر از ۰/۰۵ استفاده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

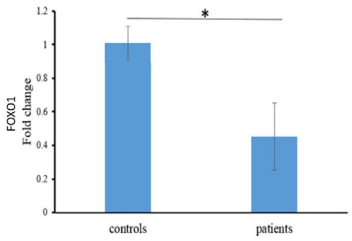
یافته‌ها

نتایج آنالیز داده‌های حاصل از Real time-PCR نشان می‌د هد که بیان ژن FOXO1 در سلول های خون محیطی نمونه‌های گروه افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه افراد سالم به صورت معنی‌داری کاهش نشان می‌دهد (شکل ۱، P<۰/۰۵). در حالی که در بیان ژن miR-183 افزایش معنی‌داری در نمونه‌های افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با گروه افراد سالم مشاهده شد (شکل ۲، P<۰/۰۰۱).

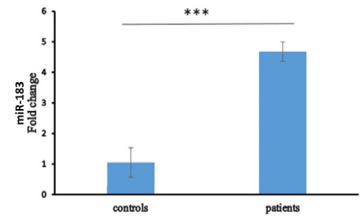
بحث

بیان microRNA با ویژگی های بالینی و زیستی تومور از قبیل نوع بافت، تمایز، تهاجم و پا سخ به درمان مرتبط است. استفاده از microRNA به عنوان نشانگرهای تشخیصی از طریق بررسی سرم یا پلاسمای انسانی امکان‌پذیر است. یکی از این microRNA ها، miR-183 می‌باشد که در گردش خون افراد مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد گروه غیر مبتلا افزایش نشان داده است. یکی از هدف‌های اصلی این microRNA ژن FOXO1 است و باعث کاهش بیان این ژن می‌شود. FOXO1 به عنوان یک فاکتور رونویسی باعث رونویسی از ژن‌های مختلفی از جمله سایتوکاین‌ها است (۱۸، ۲۴، ۲۵).

تحقیق حاضر نشان داد با آنالیز داده‌ها، افزایش معنی‌دار miR-183 و کاهش FOXO1 را در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان مشاهده کردیم. کاهش بیان ژن FOXO1 باعث کاهش بلوغ لنفوسیت‌ها شده و این عملکرد باعث تضعیف سیستم ایمنی و گسترش



شکل ۱- بیان ژن FOXO1 در بیماران سرطان پستان نسبت به افراد سالم کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۵).



شکل ۲- بیان ژن miR-183 در بیماران سرطان پستان نسبت به گروه کنترل (افراد سالم) افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۰۱).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

تومور می‌گردد (۲۶). مطالعات صورت گرفته بر روی miR-183-3p در سرطان پستان مشخص کرده که این microRNA به‌عنوان یک Ts-mir می باشد که از تومورزائی و تمایز آن جلوگیری می‌کند و نقش مهار کنندگی را دارد. دیگر ویژگی آن ممانعت از تکثیر سلولی و متاستاز می‌باشد و چرخه سلولی را در مرحله G1 متوقف می‌کند.MiR-183 با توجه به نوع هدف و محل فعالیت می‌تواند علاوه بر سرطان پستان در سایر سرطان‌ها نقش ایفا کند (۲۷).

در تحقیقات دیگری هم ثابت شده است که 206-microRNA ها می‌توانند با تأثیر گذاری بر ژن های خانواده FOXO3 بر اهداف رونویسی مستقیم آن را تحریک نماید. این بررسی هم نشان داد که miRNA-186 می‌تواند بر روی FOXO1 تأثیر بگذارد. در بیماری سرطان پستان سلول‌های T تنظیمی تمایز پیدا کرده و از این طریق با تولید سلول های T تنظیمی باعث پیشرفت و تکثیر سلول‌های سرطانی و رشد تومور می شوند. از این رو هرگونه کاهشی در میزان FOXO1 باعث افزایش و پیشرفت این تعادل به سمت FOXO3 می‌شود، در نهایت سبب تولید سلول T تنظیمی می‌گردد (۲۸، ۲۹). از جمله محدودیت های مطالعه می‌توان به تعداد کم بیمار، عدم دسته‌بندی بیماران بر اساس مارکرهایی همچون Her2nue، BRCA-1 و دیگر مارکرهای تشخیصی بود.

نتیجه‌گیری

در کل می‌توان نتیجه‌گیری نمود سطح بیان این miRNA در سرطان‌ها تغییر می‌نماید که این تغییر سطح بیان را می‌تواند به عنوان یک نشانگر مناسب برای بررسی‌های بالینی و تحقیقاتی مورد ارزیابی قرار داد. البته بی شک تغییر میزان این miRNA می‌تواند بر بیان سایر ژن ها نیز اثر بگذارد از جمله در این تحقیق مشخص شد سطح بیان ژن FOXO1 متاثر از این miRNA است. کاهش بیان ژن FOXO1 و نیز افزایش بیان miR-183 باعث کاهش بلوغ لنفوسیت‌ها شده و این عملکرد باعث تضعیف و سرکوب سیستم ایمنی می‌گردد که نتیجه این اتفاق تکثیر و تمایز سلول‌های سرطانی و گسترش تومور می‌گردد که می‌توان از آن به عنوان بیومارکر تشخیصی یا پیش‌آگهی استفاده نمود.

References

1. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. Cancer J Clin. 2011;61(4):212-36.
2. Sabatino SA, Lawrence B, Elder R, Mercer SL, Wilson KM, DeVinney B, et al. Effectiveness of interventions to increase screening for breast, cervical, and colorectal cancers: nine updated systematic reviews for the guide to community preventive services. Am J Prev Med. 2012;43(1):97-118.
3. Seif F, Vaseghi H, Ariana M, Ganji SM, Nazari M, Rad KK, et al. Overexpression of miR-490-5p/miR-490-3p Potentially Induces IL-17-Producing T Cells in Patients With Breast Cancer. Eur J Breast Health. 2022;18(2):141.
4. Casey MC, Sweeney KJ, Brown JAL, Kerin MJ. Exploring circulating micro-RNA in the neoadjuvant treatment of breast cancer. Int J Cancer. 2016;139(1):12-22.
5. Ariana M, Arabi N, Pornour M, Vaseghi H, Ganji SM, Alivand MR, et al. The diversity in the expression profile of caveolin II transcripts, considering its new transcript in breast cancer. J Cell Biochem. 2018;119(2):2168-78.
6. Xu J, Wang B, Zhang Y, Li R, Wang Y, Zhang S. Clinical implications for BRCA gene mutation in breast cancer. Mol Biol Rep. 2012;39(3):3097-102.
7. EnayatRad M, Salehinia H. An investigation of changing patterns in breast cancer incidence trends among Iranian women. J Sabzevar Univ Med Sci. 2015;22(1):27-35.
8. Yavari P, Mosavizadeh M, Khodabakhshi R, Madani H, Mehrabi Y. Reproductive characteristics and the risk of breast cancer: a case-control study. Iran J Epidemiol. 2006;1(3):11-9.
9. Brown DN, Caffa I, Cirmena G, Piras D, Garuti A, Gallo M, et al. Squalene epoxidase is a bona fide oncogene by amplification with clinical relevance in breast cancer. Sci Rep. 2016;6(1):1-13.
10. Esfahani F. The situation in Iran over the past 50 years, breast cancer risk factors Sixth Congress of Medical Oncology. Tehran, Iran. 2002;2003.
11. Jarvandi S, Montazeri A, Harirchi I, Kazemnejad A. Beliefs and behaviours of Iranian teachers toward early detection of breast cancer and breast self-examination. Public Health. 2002;116(4):245-9.
12. Wei Q, Li L, Chen DJ. DNA repair, genetic

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]

instability, and cancer: World scientific; 2007.
13. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. Sci Transl Med. 2014;6(265):265sr6-sr6.
14. Berghuis A, Koffijberg H, Prakash J, Terstappen LW, IJzerman MJ. Detecting blood-based biomarkers in metastatic breast cancer: a systematic review of their current status and clinical utility. Int J Mol Sci. 2017;18(2):363.
15. Benedict CA, Banks TA, Ware CF. Death and survival: viral regulation of TNF signaling pathways. Curr Opin Immunol. 2003;15(1):59-65.
16. Kloten V, Becker B, Winner K, Schrauder MG, Fasching PA, Anzeneder T, et al. Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes ITIH5, DKK3, and RASSF1A as novel biomarkers for blood-based breast cancer screening. Breast Cancer Res. 2013;15(1):1-11.
17. Miska EA. How microRNAs control cell division, differentiation and death. Curr Opin Genet Dev. 2005;15(5):563-8.
18. Soheilifar MH, Vaseghi H, Seif F, Ariana M, Ghorbanifar S, Habibi N, et al. Concomitant overexpression of mir-182-5p and mir-182-3p raises the possibility of IL-17–producing Treg formation in breast cancer by targeting CD3d, ITK, FOXO1, and NFATs: A meta-analysis and experimental study. Cancer Sci. 2021;112(2):589.
19. Heydarzadeh S, Ranjbar M, Karimi F, Seif F, Alivand MR. Overview of host miRNA properties and their association with epigenetics, long non-coding RNAs, and Xeno-infectious factors. Cell Biosci. 2021;11(1):1-17.
20. 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 nephritis. Int J Rheumat Dis. 2019;22(3):458-67.
21. Hejazi SH, Ahangari G, Pornour M, Deezagi A, Aminzadeh S, Ahmadkhaniha HR, et al. Evaluation of gene expression changes of serotonin receptors, 5-HT3AR and 5-HT2AR as main stress factors in breast cancer patients. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(11):4455-8.
22. Zhao L, Zheng XY. MicroRNA-490 inhibits tumorigenesis and progression in breast cancer. OncoTargets Ther. 2016;9:4505.
23. Mirzaei MR, Mahmoudi M, Hassan Shahi G, Rahnama A, Fathollahi S, Bagrezai F. The comparison of self-renewal gene expression pattern in cancer cell lines, tumor tissue and normal tissue of the bladder tumor. J Shahrekord Uuniv Med Sci. 2016;18.
24. Huo L, Wang Y, Gong Y, Krishnamurthy S, Wang J, Diao L, et al. MicroRNA expression profiling identifies decreased expression of miR-205 in inflammatory breast cancer. Modern Pathol. 2016;29(4):330-46.
25. M. Ahmed M, MA Hussein M. Osmoregulatory element binding protein and osmoprotective genes as molecular biomarkers for discriminate patterns of drowning. Austral J Forens Sci. 2020;52(2):146-54.
26. Guo Y, Liao Y, Jia C, Ren J, Wang J, Li T. MicroRNA-182 promotes tumor cell growth by targeting transcription elongation factor A-like 7 in endometrial carcinoma. Cell Physiol Biochem. 2013;32(3):581-90.
27. Almeida MI, Reis RM, Calin GA. MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. Mut Res/Fund Mol Mechanisms Mutagen. 2011;717(1-2):1-8.
28. Mihelich BL, Khramtsova EA, Arva N, Vaishnav A, Johnson DN, Giangreco AA, et al. miR-183-96-182 cluster is overexpressed in prostate tissue and regulates zinc homeostasis in prostate cells. J Biol Chem. 2011;286(52):44503-11.
29. Di Leva G, Gasparini P, Piovan C, Ngankeu A, Garofalo M, Taccioli C, et al. MicroRNA cluster 221-222 and estrogen receptor α interactions in breast cancer. J Natl Cancer Institute. 2010;102(10):706-21.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-05-06]