تحقیقی

آنالیز بیوانفورماتیکی برای پیش‌بینی میکرو RNA های بالقوه مهارکننده فرایندهای رگزایی در سرطان

فاطمه طرقی*[1]، یعقوب طرقی[2]

۱- کارشناس ارشد بیولوژی سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، واحد امور دارویی بستان آباد، بستان آباد، ایران.

۲- کارشناس ارشد انگل شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، آزمایشگاه هشترود، هشترود، ایران.

چکیده

زمینه و هدف : *با افزایش اندازه تومور، محیط سلول‌های توموری هیپوکسیک و اسیدیک شده و سلول‌ها شروع به افزایش تولید چندین نوع عامل رشد می‌کنند که در نتیجه آن تشکیل رگ‌های خونی موضعی آغاز می‌شود. به دنبال آن متاستاز سلول‌های سرطانی از طریق عروق خونی اتفاق می‌افتد، لذا مهار رگزایی می‌تواند روش جدیدی برای درمان سرطان باشد. این مطالعه به منظور آنالیز بیوانفورماتیکی برای پیش‌بینی میکرو RNA های بالقوه مهارکننده فرایندهای رگزایی در سرطان انجام گردید.*

روش بررسی : *در این مطالعه توصیفی میکرو RNA هایی با قابلیت اتصال به ژن‌های MMP دخیل در رگزایی تومور (MMP1-2-3-8-9-10-11-13) با استفاده از پایگاه داده mirwalk شناسایی گردید. انتخاب micro RNA های موثر براساس تعداد جایگاه اتصال آنها به 3'UTR ژن‌ها انجام شد. برای تعیین توالی مکمل ژن نمونه با micro RNA های منتخب از پایگاه داده Microrna استفاده گردید.*

یافته‌ها : *بیشترین تعداد جایگاه اتصال به ژن‌های دخیل در رگزایی تومور mir-1302 ، mir-516a ، mir-512 ، mir-511 ، mir-516b و mir-548 تعیین شد.*

نتیجه‌گیری : *micro RNA ها گزینه‌های مناسبی برای کشت سلولی و بررسی آزمایشگاهی به منظور یافتن راه‌های جدید پیشگیری از پیشرفت سرطان از طریق مهار رگزایی هستند.*

کلید واژه‌ها : *بیوانفورماتیک ، رگزایی ، ماتریکس متالوپروتئیناز ، micro RNA*

* نویسنده مسؤول : فاطمه طرقی ، پست الکترونیکی fatoroghi@gmail.com

نشانی: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، بستان آباد، امور دارویی، تلفن ۰۴۱-۴۳۳۳۴۶۵۱ ، نمابر ۴۳۳۳۴۶۵۶

وصول مقاله : ۱۳۹۴/۹/۱ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹۴/۱۲/۲۵ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹۵/۱/۲۸

مقدمه

پس از شکل‌گیری شبکه رگی در رویان رگزایی شبکه عروقی با جوانه‌زنی رگ‌های جدید از رگ‌هایی موجود شکل می‌گیرد (۱و۲). در بالغین رگزایی طبیعی طی سیکل تخمک‌گذاری و فرایندهای ترمیمی فیزیولوژیکی انجام می‌گیرد (۵-۳). تشکیل رگ‌های فعال مستلزم برهم‌کنش‌های هماهنگ بین سلول‌های اندوتلیال، ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های احاطه کننده آنها است. مهم‌ترین محرک‌های رگزایی ایسکمی بافتی، هیپوکسی، التهاب، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs)، عامل رشد رگی و سیتوکاین‌های التهابی هستند (۸-۶). البته رگزایی طبیعی با واسطه تعادل بین عوامل القا کننده و مهار کننده رگزایی تنظیم می‌گردد و در صورتی‌که این تعادل از بین برود؛ زمینه برای بروز برخی بیماری‌ها از جمله رشد تومور و متاستاز سلول‌های سرطانی فراهم می‌شود (۹).

تومور در اثر رشد کنترل نشده سلول‌های بیمار در قسمتی از بدن شکل می‌گیرد. در صورتی که توده سلولی ایجاد شده به حجم ۲ میلی‌متر مکعب برسد؛ برای تامین اکسیژن و دریافت موادمغذی نیاز به ایجاد رگ‌هایی در درون توده دارد (۱۰). با افزایش اندازه تومور محیط سلول‌های توموری هیپوکسیک و اسیدیک شده و شروع به افزایش تولید چندین نوع عامل رشد می‌کنند که در نتیجه آن تشکیل رگ‌های خونی موضعی آغاز می‌شود. به دنبال آن متاستاز سلول‌های سرطانی از طریق عروق خونی اتفاق می‌افتد (۱۳-۱۱). بنابراین مهار رگزایی به دلیل مهار رشد تومور، می‌تواند روش جدیدی برای درمان سرطان باشد.

میکروریبونوکلئیک اسیدها (میکرو RNAها)، ریبونوکلئیک اسیدهای غیرکدکننده‌ای هستند که از نظر تکاملی محافظت شده بوده و دارای طولی برابر ۲۵-۱۸ نوکلئوتید هستند. میکرو RNAها

جدول ۱ : مشخصات برخی ژن‌های MMP های دخیل در رگزایی و عوامل محرک رگزایی که توسط فعالیت MMP ها آزاد و فعال شده‌اند.

ژن	شماره کروموزوم	نام
VEGFA	٦	عامل رشد اندوتلیال عروقیEGFA A
PDGFA	۷	زیر واحد A عامل رشد مشتق شده از پلاکت
MMP9	۲۰	ماتریکس متالوپروتئیناز -۹ کدکننده پروتئین کلاژناز IV به وزن ۹۲ کیلو دالتون
MMP8	۱۱	ماتریکس متالوپروتئیناز -۸ کدکننده کلاژناز نوتروفیلی
MMP3	۱۱	ماتریکس متالوپروتئیناز -۳ که کد کننده پروتئین Stromelysin1
MMP2	۱٦	ماتریکس متالوپروتئیناز -۲ کدکننده پروتئین ژلاتیناز
MMP13	۱۱	ماتریکس متالوپروتئیناز -۱۳ کدکننده پروتئین کلاژناز III
MMP11	۲۲	ماتریکس متالوپروتئیناز - 11 کدکننده پروتئین Stromelysin3
MMP10	۱۱	ماتریکس متالوپروتئیناز - 10 کدکننده پروتئین Stromelysin2
MMP1	۱۱	ماتریکس متالوپروتئیناز - 1 کدکننده کلاژنازفیبروبلاستی
IL8	٤	اینترلوکین ۸ عامل کموتاکسی
CSF1	۱	عامل تحریک کلونی ۱
CCL2	۱۷	کموکاینداررای موتیف C-C (پروتئین جذب کننده مونوسیت)

بیان ژن ها را به وسیله تجزیه mRNA یا مهار ترجمه آنها کنترل می کنند (۱۴و۱۵). به‌نظر می‌رسد استفاده از میکروRNAها برای تجزیه عوامل محرک رگزایی می تواند در متوقف کردن رشد توده و متاستاز سلول‌های سرطانی موثر باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای مهار رگزایی القا شده با عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) باعث سرکوب رشد تومور در شرایط in vivo گردید (۱۶). امروزه با استفاده از پایگاه‌های اینترنتی متعددی امکان پیش‌بینی ژن‌های هدف میکروRNAها فراهم است. از جمله این پایگاه‌ها می‌توان به www.microRNA.org و www.targetscan.org اشاره نمود. همچنین پایگاه miRWalk که امکان بررسی هم‌زمان ژن‌های هدف را توسط چندین الگوریتم از جمله DIANAmT، miRanda، PICTAR5 و Targetscan فراهم می کند؛ وجود دارد.

ماتریکس متالوپروتئینازها با تجزیه ماتریکس خارج سلولی فضای لازم برای مهاجرت سلولها را فراهم می‌کند و با شکستن اتصالات پروتئین‌های مختلف، باعث آزادسازی عوامل رشد سلولی و عوامل رگزایی و فعالیت آنها می‌شود. VEGF و FGF توسط فعالیت MMP ها آزاد می‌شوند که منجر به رشد سلول‌های عروقی می گردد. باور بر این است که VEGF برای آغاز رگزایی در تومورها عمل کرده و FGF برای نگهداری رگزایی و پیشرفت آن مورد نیاز است (۱۳). از طرفی میزان بیان برخی از MMP ها در انواع سرطان افزایش می‌یابد و در نتیجه سطح خونی و بافتی آنها در بافت سرطانی بالاتر می‌رود (۲۰-۱۷). IL-8 از گلبول‌های سفید درشت‌خوار، لنفوسیت و بافت اندوتلیال ترشح می‌شود و حداقل قسمتی از رگزایی القا شده توسط آن به توانایی تحریک تولید MMP-2 ارتباط دارد. از سویی عوامل دخیل در کموتاکسی با جذب سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ایمنی و تولید MMP بیشتر توسط این سلول‌ها به فرایند رگزایی کمک می کنند (۲۱و۲۲). بنابراین احتمال دارد با مهار ترجمه MMP ها با استفاده از میکرو RNA ها از بزرگ شدن توده سرطانی و احتمال مهاجرت سلول‌های سرطانی به نقاط دیگر بدن پیشگیری نمود. این مطالعه به منظور آنالیز بیوانفورماتیکی برای پیش‌بینی میکرو RNA های بالقوه مهارکننده فرایندهای رگزایی MMPs در سرطان انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه توصیفی با استفاده از مطالعات پیشین، ژن‌های MMPs دخیل در رگزایی و عوامل محرک رگزایی که در اثر فعالیت پروتئازی MMPs آزاد می‌شوند (۲۰) شناسایی و فهرستی از آنها تهیه شد. مشخصات برخی از این ژن‌ها در جدول یک آمده است. سپس بررسی‌های بیوانفورماتیکی برای یافتن micro RNA هایی که ژن‌های مذکور را مورد هدف قرار می‌دهند؛ انجام شد. با استفاده از اطلاعات پنج الگوریتم اصلی پیش‌بینی جایگاه‌های اتصال micro RNA ها، micro RNA هایی که توانایی شناسایی ژن‌های مورد نظر را در ناحیه ۳UTR داشتند و تعداد بازهای seed آنها حداقل ۷ عدد بود؛ شناسایی گردید (جدول ۲).

فایل اکسل بر اساس نام micro RNA مرتب شد. بررسی micro RNA هایی که در مجموع دارای تعداد جایگاه اتصال بیشتری برای ژن‌های مورد نظر بودند؛ انجام گردید (جدول ۳).

یافته‌ها

در مرحله اول با استفاده از نتایج مطالعات پیشین، ژن‌های MMP دخیل در رگزایی تومور (MMP1-2-3-8-9-10-11-13)، عوامل موثر در رگزایی مانند عامل رشد فیبروبلاستی (FGF) و عامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و اینتر لوکین ۸ (IL8) و همچنین ژن‌های دخیل در کموتاکسی نظیر عامل تحریک کننده کلنی (CSF1) و عامل رشد مشتق از پلاکت (PDGF) که با فعالیت MMP ها فعال می‌شوند؛ شناسایی شد.

در مرحله بعدی، بررسی بیوانفورماتیکی در پایگاه miRWalk 2.0، منجر به شناسایی تعداد۷۷۶۳ توالی مکمل شده ژن و micro RNA گردید. در پایگاه توالی براساس مکمل شدن مطابق قانون واتسون و کریک (۲۳و۲۴) جستجو می‌شود. در شکل یک

جدول ۲ : بخشی از اطلاعات ارایه شده توسط پایگاه miRWalk 2.0

SUM	Targetscan	PICTAR5	miRWalk	miRanda	DIANAmT	miRNA	Gene
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-218	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-32	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-9	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-27b	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-9	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-25	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-9	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-96	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-182	SDC2
۵	۱	۱	۱	۱	۱	hsa-miR-218	SDC2
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7e	MMP11
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-miR-124	MMP2

جدول ۳ : مرتب سازی فایل اکسل براساس نام micro RNA

SUM	Targetscan	PICTAR5	miRWalk	miRanda	DIANAmT	StemLoopID	miRNA	Gene
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-3	hsa-let-7a	MMP1
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-3	hsa-let-7a	IL8
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-1	hsa-let-7a	MMP11
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-2	hsa-let-7a	MMP11
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-3	hsa-let-7a	MMP11
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-1	hsa-let-7a	MMP1
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-1	hsa-let-7a	IL8
٤	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-2	hsa-let-7a	MMP1
۱	۱	۰	۱	۱	۱	hsa-let-7a-2	hsa-let-7a	IL8
۱	۰	۰	۰	۱	۰	hsa-let-7a-2	hsa-let-7a	MMP8

مثالی از شکل اولیه micro RNA و جفت شدن توالی ژن با micro RNA آورده شده است. در شکل ۲ نمونه‌هایی از توالی‌های مکمل ژن VEGF و micro RNA هایی که بیشترین تعداد اتصال را با ژن‌های مورد نظر این مطالعه داشتند؛ آورده شده است.

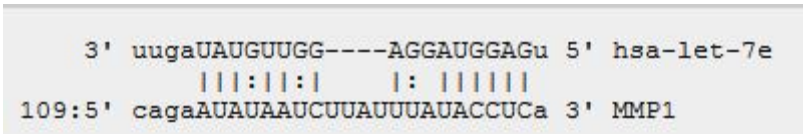
در مرحله آخر، با شمارش تعداد اتصال‌های هر یک از micro RNA های شناسایی شده با ژن‌های مورد نظر و مقایسه آنها، انتخاب نهایی انجام گردید. بیشترین تعداد جایگاه اتصال به ژن‌های دخیل در رگزایی تومور mir-1302 ، mir-516a ، mir-512 ، mir-511 ، mir-516b و mir-548 تعیین شد.

بحث

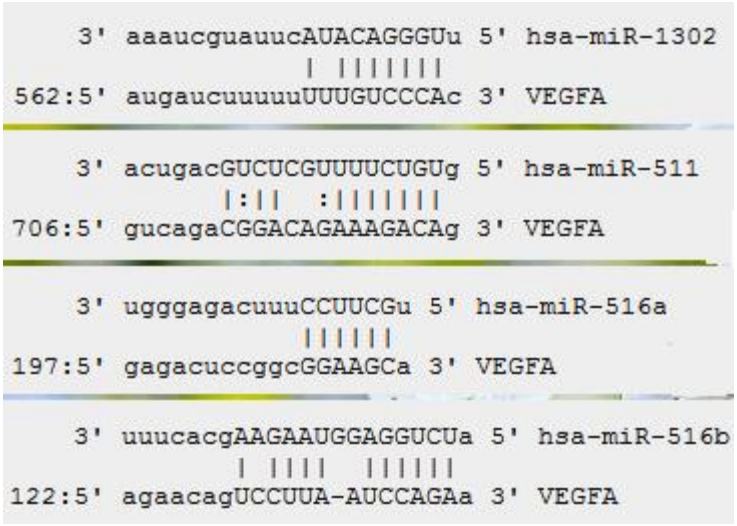
با توجه به بررسی‌های بیوانفورماتیکی این مطالعه با استفاده از بانک اطلاعات miRWalk مشخص شد mir-1302، mir-516a، mir-512، mir-511، mir-516b و mir-548 بیشترین جایگاه‌های اتصال به ژن‌های MMPs دخیل در رگزایی و پروتئین‌های محرک رگزایی که در اثر فعالیت پروتئازی MMPs آزاد شده‌اند را دارا هستند.

با توجه به پایداری بیشتر microRNA ها نسبت به mRNAها و حضور آنها در اکثر بافت‌ها و مایعات بدن، دانشمندان بر آن شده‌اند تا از این توالی‌های کوتاه ولی موثر برای درمان بیماری‌ها و سرطان استفاده نمایند. علاوه بر این، اهمیت استفاده از microRNA ها برای درمان به این دلیل است که یک microRNA می‌تواند صدها هدف ژنی داشته باشد که اغلب این اهداف مربوط به mRNA ها با عملکرد مشابه است. در درمان سرطان‌ها از خود microRNA ها به‌تنهایی یا همراه با داروها، شیمی‌درمانی‌ها و رادیوتراپی استفاده شده است (۲۵و۲۶). لذا به‌نظر می‌رسد می‌توان با استفاده از microRNA های متصل شونده به ژن‌های دخیل در رگزایی به‌ویژه در توده‌های سرطانی، از پیشرفت رگزایی در سرطان پیشگیری نمود. برای انجام این کار اولین اقدام پیش‌بینی و شناسایی microRNA های بالقوه متصل شونده به mRNAهای دخیل در رگزایی است.

بانک اطلاعات miRWalk شامل دو بخش است. الف) اهداف پیش‌بینی شده، اطلاعات تعامل و مکمل شدن ژن هدف –miRNA بر روی توالی کامل همه ژن‌های شناخته شده میتوکندریایی و رونوشت‌های انسان، موش و موش صحرایی را در خود جای داده است. به‌علاوه این بانک اطلاعات مربوط به تعامل هدف -miRNA پیش‌بینی شده بر روی ژن‌های وابسته به ۴۴۹ مسیر بیولوژیکی انسانی و ۲۳۵۶ ناهنجاری OMIM را فراهم می‌کند. ب) اهداف تعیین اعتبار شده، اطلاعات miRNA های به‌صورت تجربی تایید شده مرتبط به ژن‌ها، مسیرها، اعضا، بیماری‌ها، رده‌های سلولی،



شکل ۱ : توالی میکرو hsa-let-7e RNA و مکمل آن در ژن MMP1
در قسمت بالا ، شکل میکرو hsa-let-7e RNA به حالت سنجاق سری دیده می‌شود.
در قسمت پایین، مکمل شدن یک بازوی میکرو hsa-let-7e RNA با MMP1 نمایش داده شده است.



شکل ۲ : توالی‌های مکمل ژن VEGF و micro RNA ها
توالی مکمل ژن VEGF با چهار micro RNA منتخب نمایش داده شده است. به عنوان مثال، توالی نوکلئوتیدی miR- micro RNA 1302 در ۷ نوکلئوتیدی A, A, C, A,G,G,G,U با ژن تشکیل جفت باز تشکیل داده است. عدد ۵۶۲ به موقعیت باز a در سمت ۵ ژن VEGF اشاره دارد که محل شروع اتصال miR-1302 است. منشا گونه miRNA با یک پسوند سه حرفی مشخص می‌شود has- miR-1302 منشا انسانی (homo sapiens) دارد.

ناهنجاری‌های OMIM و مقالات مربوط بـهmiRNA هـا را در خـود جای داده است. این مطالعه با استفاده از بخش پیش‌بینی مکمل شدن سمت ۳UTR ژن هدف –miRNA انجام گردید. سـمت ۳ UTR بـه این علـت انتخـاب شـد کـه در پسـتانداران تجمـع miRISC در ایـن قسمت ژن‌ها موجب تسهیل دآنیلاسیون و تجزیهmRNA و سرکوب مرحله شروع ترجمه می‌شود.

با توجه به وجود پایگاه‌های اطلاعاتی متنوع که هر یک بر جنبـه خاصـی از تعامـل micro RNA هـا بـا ژن‌هـا توجـه دارد؛ پیشـنهاد می‌شود بررسی بیشتر با استفاده از سایر پایگـاه‌هـا انجـام گیـرد تـا بـا جمـع‌آوری اطلاعـات دقیـق در زمینـه micro RNA هـای بـالقوه مهارکننـده رگزایـی، امکـان برنامـه‌ریـزی بـرای انجـام بررسـی آزمایشگاهی موفقیت‌آمیز فراهم گردد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج ایـن مطالعـه micro RNA هـای مکمـل ژن‌هـای دخیـل در رگزایـی بـه ترتیـب mir-1302، mir-516a، mir-512، mir-511، mir-516b و mir-548 تعیین شد.

References

1. Semenza GL. Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. J Cell Biochem. 2007 Nov; 102(4): 840-7. doi: 10.1002/jcb.21523

2. Egginton S. Invited review: activity-induced angiogenesis. Pflugers Arch. 2009 Mar; 457(5): 963-77. doi: 10.1007/s00424-008-0563-9

3. Kamat A, Rajoria S, George A, Suriano R, Shanmugam A, Megwalu U, et al. Estrogen-mediated angiogenesis in thyroid tumor microenvironment is mediated through VEGF signaling pathways. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2011 Nov; 137(11): 1146-53. doi: 10.1001/archoto.2011.194

4. Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Nejad-Shahrokhabadi K, Hesami Z. The effects of different doses of atorvastatin on angiogenesis of chorioallantoic membrane of chick embryo Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2012; 14(2): 82-9. [Article in persian]

5. Le Bitoux MA, Stamenkovic I. Tumor-host interactions: the

role of inflammation. Histochem Cell Biol. 2008 Dec; 130(6): 1079-90. doi: 10.1007/s00418-008-0527-3

6. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. Circulation. 2003 Nov; 108(21): 2613-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000102939.04279.75

7. Kermorvant-Duchemin E, Pinel AC, Lavalette S, Lenne D, Raoul W, Calippe B, et al. Neonatal hyperglycemia inhibits angiogenesis and induces inflammation and neuronal degeneration in the retina. PLoS One. 2013 Nov; 8(11): e79545. doi: 10.1371/journal.pone.0079545

8. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993 Apr; 362(6423): 841-4. doi: 10.1038/362841a0

9. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993 Apr; 362(6423): 841-4. doi: 10.1038/362841a0

10. Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis-a new target for future therapy. Vascul Pharmacol. 2006 May; 44(5): 265-74. doi: 10.1016/j.vph.2006.01.005

11. Pasquet M, Golzio M, Mery E, Rafii A, Benabbou N, Mirshahi P, et al. Hospicells (ascites-derived stromal cells) promote tumorigenicity and angiogenesis. Int J Cancer. 2010 May; 126(9): 2090-101. doi: 10.1002/ijc.24886

12. Fang S, Wei J, Pentinmikko N, Leinonen H, Salven P. Generation of functional blood vessels from a single c-kit+ adult vascular endothelial stem cell. PLoS Biol. 2012; 10(10): e1001407. doi: 10.1371/journal.pbio.1001407

13. Tayebe R, Baharara J. [A review on angiogenesis in tumor] Journal of Cell & Tissue. Spring 2014; 5(1): 89-100. [Article in Persian]

14. Kanellopoulou C, Monticelli S. A role for microRNAs in the development of the immune system and in the pathogenesis of cancer. Semin Cancer Biol. 2008 Apr; 18(2): 79-88. doi: 10.1016/j.semcancer.2008.01.002

15. Kim M, Kasinski AL, Slack FJ. MicroRNA therapeutics in preclinical cancer models. Lancet Oncol. 2011 Apr; 12(4): 319-21. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70067-5

16. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. Nature. 1993 Apr; 362(6423): 841-4. doi: 10.1038/362841a0

17. Iyer RP, Patterson NL, Fields GB, Lindsey ML. The history of matrix metalloproteinases: milestones, myths, and misperceptions. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2012 Oct; 303(8): H919-30. doi: 10.1152/ajpheart.00577.2012

18. Egeblad M1, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. Nat Rev Cancer. 2002 Mar; 2(3): 161-74. doi: 10.1038/nrc745

19. Rundhaug JE. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. J Cell Mol Med. 2005 Apr-Jun; 9(2): 267-85.

20. John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. Pathol Oncol Res. 2001; 7(1): 14-23.

21. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. Clin Cancer Res. 2008 Nov; 14(21): 6735-41. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-4843.

22. Gabellini C, Trisciuoglio D, Desideri M, Candiloro A, Ragazzoni Y, Orlandi A, et al. Functional activity of CXCL8 receptors, CXCR1 and CXCR2, on human malignant melanoma progression. Eur J Cancer. 2009 Sep; 45(14): 2618-27. doi: 10.1016/j.ejca.2009.07.007

23. Dweep H, Sticht C, Pandey P, Gretz N. miRWalk--database: prediction of possible miRNA binding sites by "walking" the genes of three genomes. J Biomed Inform. 2011 Oct; 44(5): 839-47. doi: 10.1016/j.jbi.2011.05.002

24. Dweep H, Sticht C, Gretz N. In-Silico Algorithms for the Screening of Possible microRNA Binding Sites and Their Interactions. Current Genomics. 2013; 14(2): 127-36. doi: 10.2174/1389202911314020005

25. Caldas C, Brenton JD. Sizing up miRNAs as cancer genes. Nat Med. 2005 Jul; 11(7): 712-4.

26. Meng F, Henson R, Lang M, Wehbe H, Maheshwari S, Mendell JT, et al. Involvement of human micro-RNA in growth and response to chemotherapy in human cholangiocarcinoma cell lines. Gastroenterology. 2006 Jun; 130(7): 2113-29.

Original Paper

Bioinformatics analysis to predict potential Micro-RNAs inhibiting processes of angiogenesis in cancer

Toroghi F (M.Sc)*[1], Toroghi Y (M.Sc)[2]

[1]M.Sc in Cell and Molecular Biology, Department of Drug Affairs- Bostanabad, Tabriz University of Medical Sciences, Bostanabad, Iran. [2]M.Sc in Parasitology, Tabriz University of Medical Sciences, Laboratory of Hashtrood, Hashtrood, Iran.

Abstract

Background and Objective: Tumor size results in hypoxic and acidic environment leading to the production of several types of growth factors required for the formation of blood vessels. Afterwards, metastasis of cancerous cells occurs via blood vessels. Therefore angiogenesis inhibition can be a new way of cancer treatment. This study was done to determine the bioinformatics analysis to predict potential Micro-RNAs inhibiting processes of angiogenesis in cancer.

Methods: In this descriptive study, micro-RNAs that are able to connect to MMP genes involved in tumor angiogenesis (MMP1-2-3-8-9-10-11-13) were detected using miRwalk database. Effective Micro-RNAs selection was based on the number of binding sites in 3'UTR genes. MicroRNA data base was used to find sample base pairing sequences.

Results: mir-1302, mir-516a, mir-512, mir-511, mir-516b and mir-548 were determined with the most number of binding sites in genes involved in angiogenesis.

Conclusion: MicroRNAs are worthy options for cell culture and laboratory examination in order to find new ways to prevent the development of cancer by angiogenesis inhibition.

Keywords: Bioinformatics, Angiogenesis, MMPs, MicroRNA

*** Corresponding Author: Toroghi F (M.Sc), E-mail: fatoroghi@gmail.com**

Received 22 Nov 2015 **Revised** 15 Mar 2016 **Accepted** 16 Apr 2016

Cite this article as: Toroghi F, Toroghi Y. [Bioinformatics analysis to predict potential Micro-RNAs inhibiting processes of angiogenesis in cancer]. J Gorgan Uni Med Sci. Spring 2017; 19(1): 83-88. [Article in Persian]