

شناسایی نشانگرهای زیستی کاندید و تجزیه و تحلیل ارزش پیش آگهی سرطان تخمندان با تجزیه و تحلیل یکپارچه بیوانفورماتیک

چکیده

سرطان تخمدان اولین دلیل ایجاد سرطان های مرگ آور زنان و زایمان است. برای شناسایی ژن های کلیدی و microRNA ها در سرطان تخمدان، مجموعه اطلاعات میکروآر ای mRNA، GSE18520، GSE36668، GSE14407 و مجموعه اطلاعات microRNA GSE47841 از بیان ژن مجموعه اطلاعات Omnibus دانلود شده است. ژن های بیان شده DEG2 و میکروRNA های (DEMs) با استفاده از GEO2R حاصل شدند. آنالیزهای عملکردی و غنی سازی مسیر برای DEGs با استفاده از اطلاعات DAVID انجام شده است. برهمکنش شبکه پروتئین-پروتئین (PPI) توسط STRING انجام گرفت و توسط سیوسکوپ قابل دیدن شد. آنالیز بقای کلی (OS) ژن های قطبی با ابزار آنالیز Kaplan–Meier انجام شد. آنالیز واحد شبکه PPI با استفاده از MCODE انجام گرفت. علاوه بر آن miRecord برای پیشگویی هدف DEMS اجرا شد. نهایتاً تعداد 345 DEMS تامین شد عمدتاً با فرآیند سیکل سلولی، میتوز و تخمک گذاری در ارتباطند. یک شبکه PPI، متشکل از 141 گره و 269 edge ساخته شد. 16 تا از ژن ها درجه های بالایی در شبکه دارند. بیان بالا چهار ژن از 16 ژن با OS بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، شامل CENPF، CCNB1، KIF11 و ZWINT مرتبط است. واحد قابل توجه از شبکه PPI کشف شده است. عملکردها و مسیرهای غنی شده شامل سیکل سلولی، تقسیم هسته و میتوز اوسیت است. به علاوه، مجموع 36 DEMs شناسایی شدند. بیان KIF11 به طور منفی با miR-424 و has-miR-381 ارتباط دارد و این همچنین

یک هدف بالقوه microRNA ها است. در نتیجه، این ژن های کلیدی که میتوانند هدف های بالقوه برای تشخیص و درمان سرطان تخمدان را فراهم کنند، یافت میشود.

واژگان کلیدی:

سرطان تخمدان به صورت متفاوت بیان شده است
ژن ها تجزیه و تحلیل غنی سازی عملکردی پروتئین-پروتئین
پلاتر تعامل کاپلان-مایر

مقدمه

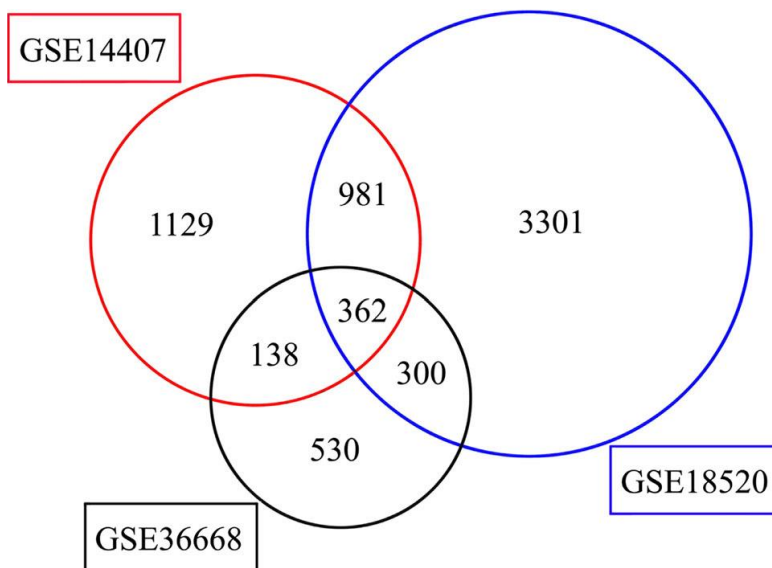
سرطان تخمدان کشنده ترین بیماری زنان و زایمان جهانی است با تخمین 238700 مورد جدید سرطان تخمدان و 151190 مرگ از این بیماری در هر سال. این مقدار بالای کشندگی سرطان تخمدان، عمدتاً به علت نقصان روش های موثر تشخیصی در مراحل اولیه موش صحرایی است. با وجود ابهام علائم، 70٪ از بیماران، با سرطان تخمدان در مراحل پیشرفته تشخیص داده شده اند که نرخ بقای 5-ساله کمتر از 25٪ در مقایسه با 90٪ بیماران با تومورهای تشخیص داده شده در فاز اولیه، دارند.

ماکرهای زیستی برای کاربرد تشخیص در سرطان تخمدان گسترش داده میشوند. به عنوان مثال، آنتی ژن 125 کربوهیدرات (CA-125) پرکاربردترین مارکر زیستی سرم برای سرطان تخمدان است. اما CA-125 در شرایط خوش خیم و بدخیم به شدت بیان میشود و تنها توسط 50٪ از سرطان های تخمدان مرحله ی اولیه مرتفع میشود. پروتئین 4 اپیدمی انسان (HE4) مارکرزیستی دیگری برای سرطان است که ویژگی بهتری دارد و نسبت به CA-125 کمتر حساس است. با این وجود، تاکنون، هیچ تکنولوژی شناسایی مناسبی با توجه به نقص تخصص یافتگی و حساسیت وجود ندارد. بر اساس این، ضروری است که مکانیسم های مولکولی در پیشرفت سرطان تخمدان بررسی شود و مارکرهای زیستی بیشتری برای تشخیص های موثرتر کشف شوند.

در سال های اخیر، تکنولوژی میکروآری به گستردگی برای تعیین تغییرات ژنتیکی عمومی در طول تولید تومورها استفاده شد. روش های بیوانفورماتیکی برای بررسی کردن مقدار زیادی از اطلاعات که توسط میکروآری حاصل میشود، ضروری است. در این کار، مثبت دروغین در نتیجه ی میکروآری ، سه مجموعه اطلاعات میکروآری mRNA و یک مجموعه اطلاعات microRNA برای حاصل شدن بیان ژن ها و microRNA ها بین بافت های سرطان تخمدان و نمونه های معمولی بافت آنالیز شدند. آنالیز های شبکه ای و عملکردی برای شناسایی DEGs اجرا شدند که با آنالیزهای بقا و آنالیز برهمکنش mRNA-microRNA برای شناسایی ژن های کلیدی در سرطان تخمدان ترکیب شدند.

مواد و روش ها

اطلاعات میکروآری Microarray بیان ژن (GEO) Omnibus یک مخزن عمومی برای ذخیره ی اطلاعات از قبیل میکروآری و توالی یابی نسل جدید است که به صورت رایگان در دسترس کاربران است. پروفایل های بیان سه ژن GSE14407, GSE18520, GSE36668) پروفایل بیان ژن miRNA GSE47841 از مجموعه اطلاعات GEO تامین شده است. اطلاعات میکروآری GSE36668 شامل نمونه های چهار بافت سرطان تخمدان و چهار نمونه های نرمال هستند. GSE18520 شامل 53 نمونه سرطان تخمدان و 10 نمونه نرمال هستند. GSE14407 شامل 12 نمونه ی سرطان تخمدان و 12 نمونه ی نرمال هستند. پروفایل بیان miRNA GSE47841 شامل 12 نمونه ی سرطان تخمدان و 9 نمونه ی نرمال است.



شکل 1. شناسایی ژن های بیان شده در mRNA مجموعه اطلاعات پروفایل بیان ژن GSE36668, GSE18520, GSE14407

GSE14407

Term	Description	Count	P value
Up-regulated			
GO:0023403	Cell cycle phase	33	1.64E-20
GO:0000279	M phase	30	3.58E-20
GO:0000278	Mitotic cell cycle	31	8.00E-20
GO:0023402	Cell cycle process	35	2.24E-18
GO:007067	Mitosis	24	9.38E-18
GO:0000280	Nuclear division	24	9.38E-18
GO:0000087	M phase of mitotic cell cycle	24	1.40E-17
GO:0048285	Organelle fission	24	2.30E-17
GO:007049	Cell cycle	38	1.09E-16
GO:0051301	Cell division	24	6.49E-15
KEGG:hsa04110	Cell cycle	10	4.37E-06
KEGG:hsa04114	Oocyte meiosis	7	8.97E-04
KEGG:hsa04115	p53 signaling pathway	5	0.005235
KEGG:hsa05200	Pathways in cancer	10	0.006138
KEGG:hsa05222	Small cell lung cancer	5	0.010976
KEGG:hsa04512	ECM-receptor interaction	5	0.010976
KEGG:hsa00051	Fructose and mannose metabolism	3	0.048362
Down-regulated			
GO:007548	Sex differentiation	8	3.71E-04
GO:0022602	Ovulation cycle process	5	0.002143
GO:0008585	Female gonad development	5	0.002408
GO:0042698	Ovulation cycle	5	0.002847
GO:0046660	Female sex differentiation	5	0.003169
GO:0046545	Development of primary female sexual characteristics	5	0.003169
GO:0030041	Actin filament polymerization	3	0.004007
GO:0048608	Reproductive structure development	6	0.005078
GO:0009725	Response to hormone stimulus	10	0.005084
GO:0045137	Development of primary sexual characteristics	6	0.005249

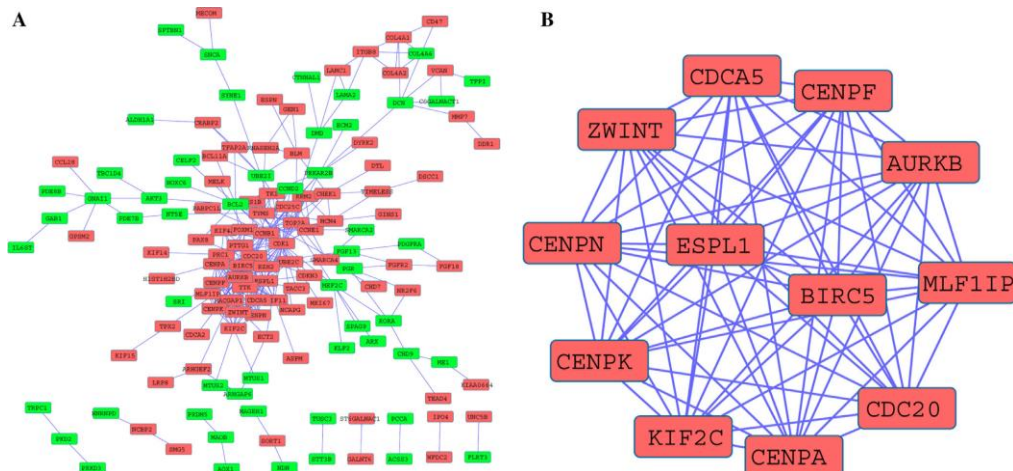
جدول 1. آنالیز غنای مسیر و عملکرد ژن های تنظیمی پایین دست و بالادست در سرطان تخمدان

اگر بیشتر از 5 دوره وجود داشت در این طبقه بندی ، 5 واژه ی بالا بر طبق مقدار P انتخاب شدند. محاسبه: تعداد ژن های غنی شده در هر دوره

GO هستی شناسی ژن، KEGG Kyoto Encyclopedia از ژن یا ژنوم

فرآوری داده ها

آرشیو مجموعه اطلاعات GEO ، تعداد بزرگی از مطالعات ژنومی عملکردی مقیاس بالا است که اطلاعاتی که توسط روش های گوناگون فرآوری و نرمال شده اند را شامل میشود. GEO2R برای micRNA ها و ژنهای بیان شده به طور مختلف در سرطان تخمدان و نمونه های نرمال اجرا شده است. GEO2R یک ابزار اینترنتی برهمکنشگر است که دو گروه از نمونه ها را تحت شرایط یکسان آزمایشگاهی با هم مقایسه میکند و میتواند هر سری GEO را آنالیز کند. مقدار P تنظیم شده برای اصلاح نتایج مثبت دروغین با استفاده از روش یافتن Benjamini و Hochberg اجرا شده است. مقدار $p < 0.01$ و $|\log FC| \geq 1$ تنظیم شده اند.



شکل 2. شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین و یک واحد قابل توجه. شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین ژن های بیان شده A b واحد مهمی از شبکه برهمکنش پروتئین-پروتئین انتخاب شده است. گره های قرمز برای ژن های تنظیمی بالادست قرار داده شده در حالیکه گره های سبز برای ژن های تنظیمی پایین دست تنظیم شده خط نشان دهنده ی روابط برهمکنش بین گره هاست.

جدول 2. آنالیز های غنای مسیر و عملکردی ژن ها در واحد

Term	Description	Count	P value
GO:0000278	Mitotic cell cycle	9	1.25E-11
GO:0000280	Nuclear division	8	3.15E-11
GO:0007067	Mitosis	8	3.15E-11
GO:0000087	M phase of mitotic cell cycle	8	3.58E-11
GO:0048285	Organelle fission	8	4.18E-11
GO:0022402	Cell cycle process	9	3.69E-10
GO:0000279	M phase	8	5.32E-10
GO:0022403	Cell cycle phase	8	2.65E-09
GO:0007049	Cell cycle	9	4.60E-09
GO:0051301	Cell division	7	1.99E-08
KEGG:hsa04114	Oocyte meiosis	2	0.042801
KEGG:hsa04110	Cell cycle	2	0.048565

اگر بیشتر از 5 واژه در این طبقه بندی وجود داشت 5 واژه نخست بر اساس مقدار P انتخاب شده اند. محاسبه: عدد غنای ژن در هر واژه است. GO هستی شناسی ژن و KEGG Kyoto Encyclopedia از ژن و ژنوم هست.

آنالیز عملکردی و غنای مسیر

مجموعه اطلاعات برای شرح نویسی ژن، قابل دیدار سازی و کشف قطعات ژن ورودی، DAVID برنامه ای آنالیز است که مجموعه ی جامع از ابزار شرح نویسی ژن عملکردی برای محققان فراهم میکند تا مفهوم زیستی پشت مقادیر زیاد ژن ها را درک کنند. هستی شناسی ژن GO و ژن های Kyoto Encyclopedia و آنالیز غنی سازی مسیر ژنوم KEGG برای DEGs های شناخته شده با استفاده از مجموعه اطلاعات DAVID اجرا شد. $P < 0.05$ تنظیم شده است.

ساخت شبکه PPI و انتخاب واحدها

برهمکنش های عملکردی بین پروتئین ها میتواند زمینه ی مکانیسم مولکولی فرآیند سلولی را فراهم کند. در مطالعه ی اخیر شبکه ی برهمکنش پروتئین- پروتئین DEGs با استفاده از ابزار جستجوی برای بازیابی مجموعه اطلاعات ژن های کنشگر ساخته شده است. STRING و متعاقبا با استفاده از سیتوسکوپ قابل دیدار شده است. امتیاز اطمینان

بزرگتر یا مساوی 0.7 تنظیم شده است. سپس کاوش مولکولی پیچیده MCODE برای واحدهای شبکه PPI با درجه انفصال =2، امتیاز گره =0.2، هسته $k=2$ ، و ماکزیمم عمق=100 اجرا شده است. آنالیز غنای عملکردی ژن در هر واحد توسط DAVID انجام شده است.

پیشگویی هدف های micRNA

ژن های هدف micRNA بیان شده با استفاده از miRecords پیشگویی شده است، که یک منبع یکپارچه هستند که توسط 11 برنامه پیشگویی هدف micRNA تولید شده است. (DIANA-microT, MicroInspector, miRanda, MirTarget2, miTarget, NBmiRTar, PicTar, PITA, RNA22, RNAhybrid, TargetScan) ژن هایی که توسط حداقل چهار برنامه پیشگویی شده اند به عنوان هدف micRNA شناسایی شده اند.

آنالیز بقای DEGs

Kaplan–Meier plotter قادر است که اثر 54675 ژن بر بقا را با استفاده از 10188 نمونه سرطان بیماران شامل 4142 سرطان سینه، 1648 سرطان تخمدان، 2437 سرطان شش و 1065 سرطان معده ارزیابی کند. بیماران با سرطان تخمدان به دو گروه بر اساس بیان یک ژن خاص تقسیم میشوند. بقای کلی بیماران با سرطان تخمدان با استفاده از طرح Kaplan–Meier آنالیز شد. نسبت خطر HR با 95٪ فاصله ی اطمینان و مقدار درجه P محاسبه شده و در صفحه ی وب نمایش داده شده است.

شناسایی DEGs

مجموعه ی DEGs 1330، 4944 و 2610 از مجموعه اطلاعات GSE36668، GSE18520 و GSE14407 به ترتیب شناسایی شد. 362 ژن در هر سه این مجموعه اطلاعات نمایش داد هشده است (شکل 1) از بین آنها 345 ژن گرایش بیان ژنی مشابه در هر سه مجموعه اطلاعات نشان دادند شامل 168 ژن تنظیم شده در بالادست و 177 ژن تنظیم شده در پایین دست در بافت های سرطان تخمدان با بافتهای تخمدان نرمال مقایسه شدند.

جدول 3. NicroRNA بیان شده در سرطان تخمدان و هدف هایش

miRNA	Adj. P	logFC	Target genes
hsa-mir-200a	3.27E-09	1.821797	<i>CHD9, GINS1, CCNE1, SPAG9, ITGB8, CHD7, GNAI1, PRC1, TFAP2A, TFPI</i>
hsa-mir-182	1.19E-06	1.060197	<i>CD47, MEF2C, SRI, MLF1IP, GINS1, ITGB8, PDE7B, PRC1, SYNE1, COL4A1</i>
hsa-mir-141	2.67E-06	1.350156	<i>CD47, AOX1, MTUS1, PRKAR2B, GPSM2, CHD9, CCNE1, SPAG9, NT5E, ITGB8</i>
hsa-mir-200c	3.18E-06	1.273887	<i>CD47, AKT3, PKD2, MLF1IP, CHD9, SORT1, SPTBN1, ITGB8, PDE7B, HNRNPD</i>
hsa-mir-183	4.26E-06	1.439625	<i>CD47, MEF2C, PKD2, GINS1, SPTBN1, ITGB8, HNRNPD, LRP8, FLRT3, FGF13</i>
hsa-mir-424	2.10E-08	-1.8945	<i>CD47, KIF11, CENPA, PAX8, ESPN, GINS1, BIRC5, CCNE1, SORT1, BCL11A</i>
hsa-mir-381	3.72E-07	-1.3934	<i>CD47, KIF11, GINS1, AURKB, ITGB8, PTTG1, COL4A1, CDC25C, FGFR2, LAMC1</i>
hsa-mir-383	8.90E-07	-1.67653	<i>CD47, FOXM1, ITGB8, CDCA5, TFAP2A, LAMC1, TOP2A, DTL, BCL11A</i>
hsa-mir-4324	2.66E-06	-1.35248	NA
hsa-mir-542-5p	4.26E-06	-1.3239	<i>CD47, CRABP2, PRC1, SORT1, DTL, ESPN</i>

مقدار مثبت logFC نشان میدهد که microRNA در سرطان تخمدان تنظیمی بالادست است درحالیکه یک مقدار منفی logFC نشان میدهد که microRNA در سرطان تخمدان تنظیمی پایین دست است. اگر بیشتر از 10 ژن توسط miRecords پیشگویی شود، تنها 10 ژن در جدول تغییرات FC لیست شده اند.

آنالیز عملکردی و غنای مسیر

برای به دست آوردن بینش بیشتر از عملکرد DEGs های شناسایی شده آنالیز عملکردی و غنای مسیر با استفاده از DAVID اجرا شده است. ژن های تنظیم شده در بالادست عمدتاً در فرآیند زیستی مرتبط با سیکل سلولی و میتوز درگیر میشوند در حالیکه ژن های تنظیم شده در پایین دست عمدتاً در تمایز جنسی، فرآیند سیکل تخمک گذاری، پاسخ به محرک های هورمون و تکامل ساختار دخیل هستند. (جدول 1) به علاوه، هفت مسیر KEGG در ژن های

پایین دست شامل سیکل سلولی ، میوز اووسیت و مسیر علامت دهی P53 بیش از حد بیان میشود جدول 1. هیچ مسیر KEGG به طور قابل توجه برای ژن های تنظیم شده در پایین دست نبود.

ساخت شبکه PPI و انتخاب واحدها

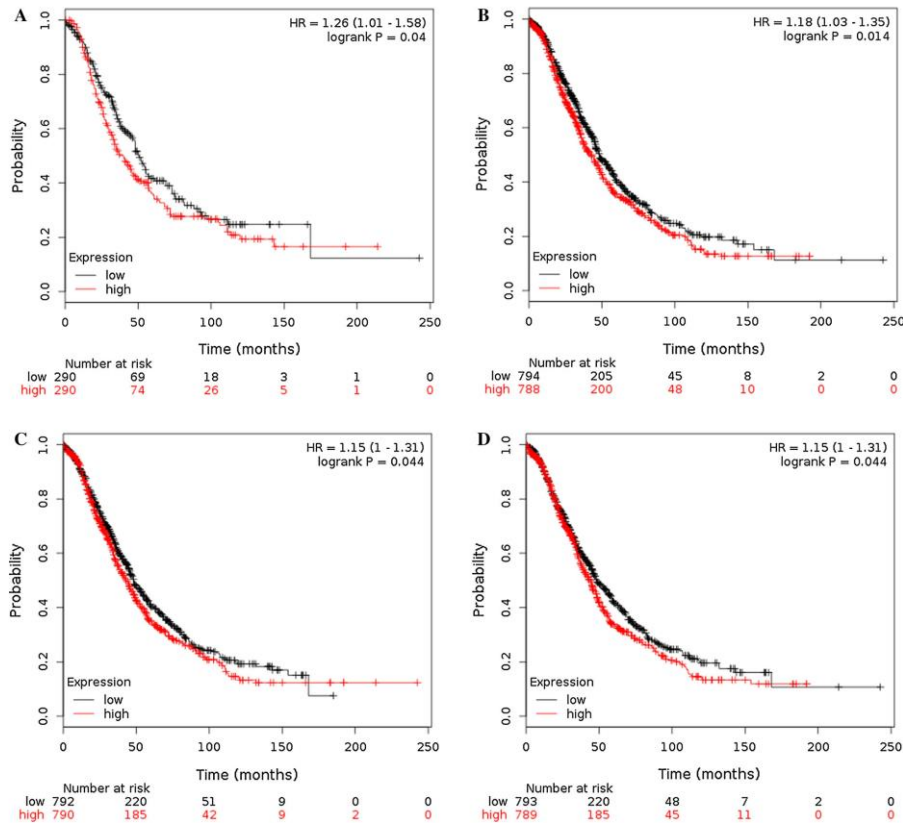
شبکه PPI DEGs شامل 141 گره و 296 لبه ، شامل 86 ژن تنظیمی بالادست و 55 ژن تنظیمی پایین دست است شکل a2. درجه بزرگتر و مساوی 10 تنظیم شد به عنوان معیار. مجموع 16 ژن به عنوان ژن های قطب شامل CDK1, CCNB1, AURKB و CDC20 استانتخاب شده اند. علاوه بر آن، مشخص شد که cyclin B1 (CCNB1) برهمکنش با عضو 11 خانواده ی کینسین KIF11 و پروتئین سانترومر F دارد CENPF. یک واحد قابل توجه از شبکه ی PPI DEGs با استفاده از MCODE شامل 12 گره و 66 لبه فراهم شده است. شکل b2. آنالیز عملکردی و غنای مسیر KEGG فاش کرد که ژن ها در این واحد عمدتاً با سیکل سلولی و میتوز اووسیت مرتبط هستند. (جدول 2).

جفت های miRNA-DEG

همه 36 miRNA بیان شده از مجموعه اطلاعات GSE47841 نمایش داده شده اند شامل 15 miRNA تنظیمی بالادست و 21 miRNA تنظیمی پایین دست در سرطان تخمدان با نمونه نرمال تخمدان مقایسه شده اند. همانطور که در جدول 3 نشان داده شده miR-200a، بیشترین miRNA تنظیمی بالادست قابل توجه بود در حالیکه miR-424 بیشترین، miRNA تنظیمی پایین دست بود. بر اساس مجموعه اطلاعات miRecords، هدف های پیشگویی شده miRNA فراهم شدند. با مقایسه ی هدف ها با DEGs ما دریافتیم که CD47 هدف بالقوه هشت miRNA شامل موارد زیر بود. has-miR-182, has-miR-141, has-miR-200c, hasmiR-183, has-miR-424, has-miR-381, has-miR-383, has-miR-542-5p به طور بالقوه توسط has-miR-381 و has-miR-424 مورد هدف قرار گرفت که با تمایل بیانشان در سرطان تخمدان ثابت بودند.

Kaplan–Meier plotter

مقدار پیش آگهی ژن های قطبی در شبکه PPI در www.kmplot.com ارزیابی شد. بقای سرتاسری برای بیماران با سرطان تخمدان بر اساس بیان کم یا زیاد هر ژن فراهم شده است. مشخص شد که بیان CCNB1 mRNA با بقای سرتاسری برای بیماران سرطان تخمدان ارتباط دارد همین طور CENPF، KIF11 و ZWINT. شکل 3.



شکل 3. مقدار پیش آگهی چهار ژن در بیماران سرطان تخمدان. مقدار پیش آگهی CENPF (a), CCNB1 (b), KIF11 (c) در www.kmplot.com فراهم شده است. Affymetrix Ids مطلوب قانونی است. (KIF11), 204026_s_at 228729_at (CCNB1), 209172_s_at (CENPF), 204444_at (ZWINT). نسبت خطر HR درجه اطمینان CI

بحث

با وجود پیشرفت در درمان های جراحی و پزشکی، مرگ کلی سرطان تخمدان به طور گسترده بدون تغییر در طول دهه گذشته باقی مانده است. مرگباری سرطان تخمدان عمدتاً به علت مشکل بودن کاوش کردن آن در مرحله ی اولیه

و نقصان درمان های موثر برای بیماران در شرایط پیشرفته است. بنابراین، درک عوامل و مکانیسم های پیشرفت سرطان تخمدان برای بهبود نرخ بقا و جلوگیری ضروری است. اخیراً، تکنولوژی میکروآری به سرعت پیشرفت کرده است و به گستردگی برای آشکار کردن تغییر ژنتیکی عمومی در پیشرفت بیماری ها به کار میرود که شناسای هدف های بیماری ، درمان و پیش بینی تومور قادر میسازد.

در این مطالعه، مجموعه 345 DEGs نمایش داده شد که شامل 168 ژن تنظیمی بالادست و 177 ژن تنظیمی پایین دست است. این ژن های بالا دست عمدتاً در سیکل سلولی ، میتوز و مسیر علامت دهی P53 وجود دارند که به نزدیکی با سرطان ارتباط دارد درحالیکه ژن های تنظیمی پایین دست در سیکل تخمک گذاری و تمایز جنسی اثر دارند. از بین این DEGs ها ، 16 ژن درجه بالایی در شبکه ی PPI دارند. آنالیز بقا این ژن ها آشکار کرد که چهار ژن تنظیمی بالا دست به طور قابل توجهی با بقای کلی بیماران با سرطان تخمدان ارتباط دارد شامل CCNB1, CENPF, KIF11, ZWINT.

بیماری زایی تومور یک فرآیند پیچیده است که از تغییرات اپی ژنتیک و ژنتیک خاص مشتق شده است. افزایش بیان CCNB1 در بسیاری از بیماری های مختلف شامل سرطان روده بزرگ، سرطان پانکراس، و ملانوم یافت شده است. CCNB1 میتواند کیناز وابسته به سیکل CDK1 را فعال کند که کلید وقایع اولیه میتوز را توسط آغاز فسفریلاسیون پروتئین های مختلف در G2/M را کنترل میکند. بیان کم CCNB1 می تواند تکثیر را سرکوب کند و آپوپتوز (مرگ سلولی) را در سرطان تخمدان القا کند. CENPF در کروموزوم 1q41 پروتئینی را کد میکند که با کمپلکس سنترومر -کینتوکور ارتباط دارد. گزارش شده است که CENPF دارای دو زیرواحد اتصال میکروتوبول است بنابراین نقشی در اتصال میکروتوبول و حرکت میکروتوبول در طول میتوز ایفا میکند. جمع اوری شواهد نشان داد که بیش از حد بیان شدن CENPF در نوعی سرطان های چندگانه شامل سرطان سینه، hepatocellular carcinoma درگیر است. Yang و همکاران دریافتند که بیان افزایش یافته CENPF با پیش آگهی ضعیف در بیماران با سرطان پروستات ارتباط دارد. اگرچه، نقش سرطانی و بالینی مهم CENPF برای سرطان تخمدان به ندرت مطالعه شده است.

در مطالعه ی حاضر ، ما دریافتیم که CCNB1 و CENPF بیش از حد بیان شده اند و برهمکنش دارند که نشان دهنده ی عملکرد اتصال در سرطان تخمدان است.

یکی از اعضای خانواده پروتئین شبه-کینسین KIF11 ، پروتئین حرکت دوک بحرانی در طول استقرار دوقطبی دوک میتوزی است. گزارش شده است که ممانعت KIF11 با مولکول های کوچک بازدارنده می تواند پیشرفت سیکل سلولی را ممانعت کند، موجب جدایی غیر نرمال کروموزوم ها شود و نهایتاً منجر به مرگ سلولی در سلول سرطانی سر و گردن سنگفرشی میشود. نتایج مشابه هم نشان داد که بازدارندگی KIF11، تکثیر و حمله در گلیوبلاستوما را سرکوب میکند که پتانسیل آن را به عنوانیک ضد سرطان نشان میدهد. در همین حال، جهش یافته ها در KIF11 ، یک دلیل رایج تنوع بیماری های مسری از قبیل سندرم میکروسفالی و choriorretinal dysplasia بودند. سرهم شدن کینوتوکور یک مرحله ی کلیدی در پیشرفت سیکل سلولی است. ZWINT به عنوان یک بخش از کمپلکس کینوتوکور ، یک پروتئین است که با ZW10 که برای تحرک کروموزوم و نقطه ی چک کردن دوک میتوزی ضروری است؛ برهم کنش میدهد. Endo و همکاران دریافتند که رشد سلول ها توسط بیان ثابت ZWINT افزایش می یابد در حالیکه این توسط هدف گذاری ZWINT با siRNA در سلول های سرطان سینه MCF7 سرکوب شده است. در مجموع این اطلاعات پیشنهاد میکند که CCNB1 ، CENPF ، KIF11 و ZWINT در بیماری زایی تومور بدخیم توسط اثرگذاری بر میتوز و فرآیند سیکل سلولی درگیر است که یافته های ما را تایید میکند.

miRNA یک مولکول کوچک غیر قابل کدشونده است که بیان ژن را توسط 3 UTR mRNAs تنظیم میکند تا سرکوب رونویسی یا تجزیه را موجب شود. شواهد بیشتر پیشنهاد میکند که اختلال در تنظیم miRNA مسئولی برای بیماری زایی انواع مختلفی از سرطان شامل سرطان تخمدان بود . در مطالعه ی حاضر ما 36 DEMs شامل 15 تنظیمی بالادست و 21 تنظیمی پایین دست در سرطان تخمدان است. MiR-200a مهمترین miRNA تنظیمی بالا دست بود در حالیکه miR-424 مهمترین miRNA تنظیمی پایین دست بود. نتایج مشابه قبلاً گزارش کرده بود که MiR-200a و miR-200c سطح خیلی بالاتری در بافت های سرطان تخمدان نسبت به بافت های سالم نشان دادند و به عنوان مارکرهای زیستی کاندید در سرطان اپی تلیال تخمدان بودند. Xu و همکاران دریافتند که

miR-424 میتواند پایداری شیمیایی سلول های سرطان تخمدان را برعکس کند و سطوح بالای miR-424 به طور مثبت با پیشرفت بقای آزاد بیماران با سرطان تخمدان ارتباط دارد. علاوه بر آن، miR-381 هم نقش مهمی در تکامل سرطان تخمدان ایفا میکند. بیش از حد بیان شدن miR-381 تکثیر، مهاجرت و حمله سلول های سرطانی تخمدان را سرکوب میکند. قابل ذکر است که ما دریافتیم که KIFII به طور بالقوه توسط miR-424 و miR-381 هدف گذاری شد که نشان میدهد miR-424 و miR-381 احتمالاً نقشی در سرطان تخمدان با میانجیگری KIFII انجام میدهند.

به طور خلاصه، مطالعه جاری برای شناسایی DEGs با آنالیز بیوانفورماتیک جامع برای یافتن مارکرهای زیستی بالقوه و پیشگویی پیشرفت بیماری تلاش میکند. در مطالعه ی ما، مجموعه 345 DEGs و 36 DEMs نمایش داده شده اند و CCNB1, CENPF, KIF11, ZWINT و چندین miRNAs از قبیل miR-200a و miR-424 ممکن است ژن های کلیدی مرتبط با سرطان تخمدان باشند. نتایج ما پیشنهاد میکند که داده کاوی و یکپارچه سازی میتواند ابزار مفیدی برای پیشگویی پیشرفت سرطان تخمدان و برای درک مکانیسم صحیح و تکامل تومور باشد. برای اجرای پروفایل های بیان ژن در تمرین های بالینی، ضروری است که واقعیت پذیری و مدل آنالیز تولیدمثلی در مجموعه اطلاعات مستقل در آینده را بهبود ببخشید. با این وجود، مطالعه ی ما میتواند روش جدیدی برای تشخیص و درمان بیماران سرطان تخمدان فراهم کند.

References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262.
2. Wright JD, Shah M, Mathew L, Burke WM, Culhane J, Goldman N, et al. Fertility preservation in young women with epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(18):4118-26. doi:10.1002/cncr.24461.
3. Urban N, Drescher C. Potential and limitations in early diagnosis of ovarian cancer. *Adv Exp Med Biol*. 2008;622:3-14. doi:10.1007/978-0-387-68969-2_1.
4. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*. 2000;89(10):2068-75.
5. Urban N, Hawley S, Janes H, Karlan BY, Berg CD, Drescher CW, et al. Identifying post-menopausal women at elevated risk for epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(2):253-60. doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.024.
6. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer*. 2014;13:129. doi:10.1186/1476-4598-13-129.
7. Vathipadikal V, Wang V, Wei W, Waldron L, Drapkin R, Gillette M, et al. Creation of a human secretome: a novel composite library of human secreted proteins—validation using ovarian cancer gene expression data and a virtual secretome array. *Clin Cancer Res*. 2015;21(21):4960-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-3173.
8. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep*. 2016;5(1):41-4. doi:10.3892/br.2016.682.
9. Bowen NJ, Walker LD, Matyunina LV, Logani S, Totten KA, Benigno BB, et al. Gene expression profiling supports the hypothesis that human ovarian surface epithelia are multipotent and capable of serving as ovarian cancer initiating cells. *BMC Med Genom*. 2009;2:71. doi:10.1186/1755-8794-2-71.
10. Elgaaen BV, Olstad OK, Sandvik L, Odegaard E, Sauer T, Staff AC, et al. ZNF385B and VEGFA are strongly differentially expressed in serous ovarian carcinomas and correlate with

- survival. *PLoS One*. 2012;7(9):e46317. doi:10.1371/journal.pone.0046317.
11. Mok SC, Bonome T, Vathipadiekal V, Bell A, Johnson ME, Wong KK, et al. A gene signature predictive for outcome in advanced ovarian cancer identifies a survival factor: microfibril-associated glycoprotein 2. *Cancer Cell*. 2009;16(6):521–32. doi:10.1016/j.ccr.2009.10.018.
 12. Elgaaen BV, Olstad OK, Haug KB, Brusletto B, Sandvik L, Staff AC, et al. Global miRNA expression analysis of serous and clear cell ovarian carcinomas identifies differentially expressed miRNAs including miR-200c-3p as a prognostic marker. *BMC Cancer*. 2014;14:80. doi:10.1186/1471-2407-14-80.
 13. Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets—update. *Nucleic Acids Res*. 2013;41(Database issue):D991–5. doi:10.1093/nar/gks1193.
 14. da Huang W, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. *Nat Protoc*. 2009;4(1):44–57. doi:10.1038/nprot.2008.211.
 15. Szklarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, et al. STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(Database issue):D447–52. doi:10.1093/nar/gku1003.
 16. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genom Res*. 2003;13(11):2498–504. doi:10.1101/gr.1239303.
 17. Bader GD, Hogue CW. An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks. *BMC Bioinform*. 2003;4:2.
 18. Xiao F, Zuo Z, Cai G, Kang S, Gao X, Li T. miRecords: an integrated resource for microRNA-target interactions. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(Database issue):D105–10. doi:10.1093/nar/gkn851.
 19. Györfy B, Lanczky A, Szallasi Z. Implementing an online tool for genome-wide validation of survival-associated biomarkers in ovarian-cancer using microarray data from 1287 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(2):197–208. doi:10.1530/ERC-11-0329.
 20. Wan J, Shi F, Xu Z, Zhao M. Knockdown of eIF4E suppresses cell proliferation, invasion and enhances cisplatin cytotoxicity in human ovarian cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;47(6):2217–25. doi:10.3892/ijo.2015.3201.
 21. Fang Y, Yu H, Liang X, Xu J, Cai X. Chk1-induced CCNB1 overexpression promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(9):1268–79. doi:10.4161/cbt.29691.
 22. Zhou L, Li J, Zhao YP, Cui QC, Zhou WX, Guo JC, et al. The prognostic value of Cyclin B1 in pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2014;31(9):107. doi:10.1007/s12032-014-0107-4.
 23. Avery-Kiejda KA, Bowden NA, Croft AJ, Scurr LL, Kairupan CF, Ashton KA, et al. P53 in human melanoma fails to regulate target genes associated with apoptosis and the cell cycle and may contribute to proliferation. *BMC Cancer*. 2011;11:203. doi:10.1186/1471-2407-11-203.
 24. Kreis NN, Friemel A, Zimmer B, Roth S, Rieger MA, Rolle U, et al. Mitotic p21Cip1/CDKN1A is regulated by cyclin-dependent kinase 1 phosphorylation. *Oncotarget*. 2016. doi:10.18632/oncotarget.10330.
 25. Tu Y, Kim E, Gao Y, Rankin GO, Li B, Chen YC. Theaflavin-3, 3'-digallate induces apoptosis and G2 cell cycle arrest through the Akt/MDM2/p53 pathway in cisplatin-resistant ovarian cancer A2780/CP70 cells. *Int J Oncol*. 2016;48(6):2657–65. doi:10.3892/ijo.2016.3472.
 26. Zhou J, Zhao M, Tang Y, Wang J, Wei C, Gu F, et al. The milk-derived fusion peptide, ACFP, suppresses the growth of primary human ovarian cancer cells by regulating apoptotic gene expression and signaling pathways. *BMC Cancer*. 2016;16:246. doi:10.1186/s12885-016-2281-6.
 27. Volkov VA, Grissom PM, Arzhanik VK, Zaytsev AV, Renganathan K, McClure-Begley T, et al. Centromere protein F includes two sites that couple efficiently to depolymerizing microtubules. *J Cell Biol*. 2015;209(6):813–28. doi:10.1083/jcb.201408083.
 28. Brendle A, Brandt A, Johansson R, Enquist K, Hallmans G, Hemminki K, et al. Single nucleotide polymorphisms in chromosomal instability genes and risk and clinical outcome of breast cancer: a Swedish prospective case-control study. *Eur J Cancer*. 2009;45(3):435–42. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.001.
 29. Dai Y, Liu L, Zeng T, Zhu YH, Li J, Chen L, et al. Characterization of the oncogenic function of centromere protein F in hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;436(4):711–8. doi:10.1016/j.bbrc.2013.06.021.
 30. Zhuo YJ, Xi M, Wan YP, Hua W, Liu YL, Wan S, et al. Enhanced expression of centromere protein F predicts clinical progression and prognosis in patients with prostate cancer. *Int J Mol Med*. 2015;35(4):966–72. doi:10.3892/ijmm.2015.2086.
 31. Martens-de Kemp SR, Nagel R, Stigter-van Walsum M, van der Meulen IH, van Beusechem VW, Braakhuys BJ, et al. Functional genetic screens identify genes essential for tumor cell survival in head and neck and lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):1994–2003. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2539.
 32. Venere M, Horbinski C, Crish JF, Jin X, Vasanthi A, Major J, et al. The mitotic kinesin KIF11 is a driver of invasion, proliferation, and self-renewal in glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2015;7(304):304ra143. doi:10.1126/scitranslmed.aac6762.
 33. Mirzaa GM, Enyedi L, Parsons G, Collins S, Medne L, Adams C, et al. Congenital microcephaly and chorioretinopathy due to de novo heterozygous KIF11 mutations: five novel mutations and review of the literature. *Am J Med Genetics Part A*. 2014;164A(11):2879–86. doi:10.1002/ajmg.a.36707.
 34. Seo DW, You SY, Chung WJ, Cho DH, Kim JS, Oh JS. Zwint-1 is required for spindle assembly checkpoint function and kinetochore-microtubule attachment during oocyte meiosis. *Sci Rep*. 2015;5:15431. doi:10.1038/srep15431.
 35. Endo H, Ikeda K, Urano T, Horie-Inoue K, Inoue S. Terf/TRIM17 stimulates degradation of kinetochore protein ZWINT and regulates cell proliferation. *J Biochem*. 2012;151(2):139–44. doi:10.1093/jb/mvr128.
 36. Hammond SM. An overview of microRNAs. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;87:3–14. doi:10.1016/j.addr.2015.05.001.
 37. Zuberi M, Mir R, Das J, Ahmad I, Javid J, Yadav P, et al. Erratum to: Expression of serum miR-200a, miR-200b and miR-200c as candidate biomarkers in epithelial ovarian cancer and their association with clinicopathological features. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(10):840. doi:10.1007/s12094-015-1355-2.
 38. Meng X, Muller V, Milde-Langosch K, Trillsch F, Pantel K, Schwarzenbach H. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(13):16923–35. doi:10.18632/oncotarget.7850.
 39. Xu S, Tao Z, Hai B, Liang H, Shi Y, Wang T, et al. miR-424(322) reverses chemoresistance via T-cell immune response activation by blocking the PD-L1 immune checkpoint. *Nat Commun*. 2016;7:11406. doi:10.1038/ncomms11406.
 40. Xia B, Li H, Yang S, Liu T, Lou G. MiR-381 inhibits epithelial ovarian cancer malignancy via YY1 suppression. *Tumour Biol*. 2016. doi:10.1007/s13277-016-4805-8.