



دانشگاه علوم پزشکی  
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت

پایان نامه مقطع دکتری تخصصی رشته بیوانفورماتیک

عنوان:

بازسازی و آنالیز شبکه برهمکنشی دو بخشی mRNA-miRNA در انواع مختلف سرطان پستان  
با رویکرد سیستم بیولوژی

توسط

معصومه ادهمی

اساتید راهنما

دکتر علی اکبر حقدوست | دکتر بلال صادقی | دکتر رضا ملک پور افشار

استاد مشاور

دکتر حبیب مطیع قادر

آذر

1398



**KERMAN UNIVERSITY  
OF MEDICAL SCIENCES**

**Modeling in Health Research Center**

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree (PhD)

Title

**mRNA-miRNA bipartite network reconstruction to predict miRNA biomarkers in  
different subtypes of breast cancer**

By

**Masoumeh Adhami**

Supervisors

**1- Dr. Ali Akbar Haghdoost|2-Balal Sadeghi (PhD)|3-Reza Malekpour Afshar (Phd)**

Advisor

**Habib Motie Ghader (PhD)**

**September 2019**

## چکیده

کشف نشانگرهای زیستی یکی از مسائل چالش برانگیز در مطالعات سرطانی محسوب می‌شود. اخیراً از RNA های غیر کد کننده از قبیل miRNA ها به عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص زود هنگام سرطان استفاده شده است. miRNA ها جزء RNA های غیر کد کننده محسوب می‌شوند که نقش تنظیمی در بیشتر بیماری‌ها به خصوص سرطان را دارند. مطالعات اخیر نشان می‌دهد برخی از miRNA ها مرتبط با سرطان پستان (BC) می‌باشند که از آن‌ها می‌توان در تشخیص زود هنگام سرطان پستان استفاده کرد. در این مطالعه از رویکرد سیستم بیولوژی برای کشف نشانگرهای مبتنی بر miRNA برای شناسایی زود هنگام سرطان پستان در انواع مختلف این بیماری استفاده شده است. در این راستا داده‌های بیان ژنی در پنج نوع مختلف Luminal A، luminal B، ERBB2، basal-like و normal-like این بیماری برای ساخت پنج شبکه هم بیانی مورد استفاده قرار گرفته شده است. پس از آن هرکدام از شبکه‌های هم بیانی بازسازی شده ماژول بندی شده و آن دسته از ماژول‌ها که بین انواع مختلف این بیماری تغییرات معناداری دارند انتخاب می‌شوند. سپس از برهم‌کنش‌های mRNA-miRNA که به صورت آزمایشگاهی مورد تأیید قرار گرفته‌اند، برای بازسازی پنج شبکه دوبخشی mRNA-miRNA استفاده شده است. این پنج شبکه دوبخشی تفاوت بیماری بین انواع مختلف سرطان پستان را نشان می‌دهند. برای هرکدام از شبکه‌های دوبخشی بیست miRNA با درجه بالا انتخاب شده و سپس 5 زیر شبکه دوبخشی mRNA-miRNA به عنوان زیر شبکه‌های تنظیمی مهم در سرطان پستان بازسازی شده‌اند.

با تحلیل و بررسی miRNA های 5 زیر شبکه، miRNA های مهم به عنوان نشانگرهای پیش آگهی در سرطان پستان به دست آمده است. miRNA های جدید هر نوع سرطان پستان که تاکنون در تحقیقات BC گزارش نشده بودند عبارتند از: (miR-5011-5p و miR-26b-5p) برای Lum A، (miR-124-3p، miR-26b-5p و miR-7-5p) برای Lum B، (miR-124-3p، miR-26b-5p و ERBB2) برای normal-like، (miR-124-3p و miR-26b-5p) برای Basal-like، (miR-124-3p و miR-193b-3p) برای normal-like. همچنین برای miRNA های مهم و همچنین ژن‌های هدف miRNA های انتخاب شده آنالیز

عملکردی Gene Ontology و pathway enrichment انجام شده است. نتایج آنالیز عملکردی ژن‌ها نشان داد که برخی از این ژن‌ها به صورت معناداری در پروسه‌های بیولوژیکی مهم در سرطان مانند فرایندهای سرکوب کننده تومور یا آنکوژنیک نقش دارند.

## **Abstract**

Breast cancer(BC) is the most common and aggressive tumor which is the leading cause of cancer deaths among females with many different subtypes. Recently biomarkers have been studied frequently in cancer based researches for the purpose of diagnosis, prognosis and therapy. Especially miRNA biomarkers have been reported in many cancer types for early detection, prediction or prognosis of the disease. In present study we used a systems biology approach to find remarkable and novel miRNA biomarkers for five molecular SBC(luminal A (LumA), luminal B (LumB), ERBB2, basal-like and normal-like)specifically. The mRNA expression data from five BC subtypes were used to reconstruct co-expression networks. Then the mRNA-miRNA interactions which were experimentally validated were considered to reconstruct five mRNA-miRNA bipartite networks. For each network we selected 20 hub miRNAs with the highest degree for further analysis and reconstruct five bipartite subnetworks. Then after investigating previous studies we identified some novel biomarkers for each subtype as follows: miRNAs 26b-5p and 124-3p for Basal subtype, 26b-5p, 124-3p and 5011-5p for ERBB2 subtype, 26b-5p and 5011-5p for Lum A subtype, miRNAs 124-3p, 26b-5p and 7-5p for Lum B subtype and finally for Normal like subtype of BC we found miRNAs 26b-5p, 124-3p and 193b-3p as novel miRNA biomarkers. However, the roles of miRNAs which identified in this study in occurrence or development of each subtype of BC remain unclear which should be investigated in future studies. In addition, target genes of these miRNAs may be critical in mechanisms underlying each subtype and can be analyzed as therapeutic targets in future studies. Moreover, further researches need to experimentally validate identified miRNAs.

فرم صورت جلسه دفاع از  
پایان نامه دانشجویان  
دکتری تخصصی پژوهشی



تحصیلات تکمیلی پژوهشگاه آینده پژوهی در  
سلامت



شماره مدرک: ۱۲-۰۱-Fo  
شماره بازننگری: ۰۱  
تاریخ ویرایش: ۹۶/۱۱/۰۱

### بسمه تعالی

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم معصومه ادهمی دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D. By Research) رشته مدلسازی در سلامت مرکز تحقیقات مدلسازی در سلامت پژوهشگاه آینده پژوهی در سلامت دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بازسازی و آنالیز شبکه برهمکنشی دو بخشی mRNA-miRNA در انواع مختلف سرطان سینه با رویکرد سیستم بیولوژی" در ساعت ۱۲ روز چهارشنبه مورخ ۱۳۹۸/۰۹/۲۰ با حضور اعضای محترم هیات داوران به شرح ذیل:

امضا	نام و نام خانوادگی	سمت
	۱- دکتر علی اکبر حقدوست	الف: استاد(ان) راهنما
	۲- دکتر بلال صادقی	
	۳- دکتر رضا ملک پور افشار	
	۱- دکتر حبیب مطیع قادر	ب: استاد مشاور
	دکتر حمید شریفی	ج: عضو هیات داوران (داخلی)
	دکتر کامبیز بهاء الدینی	ج: عضو هیات داوران (داخلی)
	دکتر علی مسعود نژاد	د: عضو هیات داوران (خارجی)
	دکتر سنا عیب پوش	د: عضو هیات داوران (خارجی)
	دکتر یونس جهانی	ه: نماینده تحصیلات تکمیلی پژوهشگاه

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی ..... و نمره ..... مورد تأیید قرار گرفت.

نام و نام خانوادگی معاونت علمی پژوهشگاه

امضا و مهر

