مقاله پژوهشی

ارزیابی بیان RNA غیر کدکننده حلقوی hsa_circ_0043278 در کارسینوم کلیه و ارتباط آن با اطلاعات جمعیت شناختی و کلینیکوپاتولوژی بیماران

زهرا فیروزی[1]، نرگس مجدالدین[2]، الهام محمدی سلیمانی[3]، سید علیرضا دستغیب[4]، علی قنبری اسد[5]، بهنام منصوری[6]، شیرین توانافر[7]، محمد مهدی نقی زاده[8]، یاسر منصوری*[9،10]

۱- دکتری تخصصی، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۲- کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۳- کارشناسی ارشد، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۴- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۵- دانشیار، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۶- استادیار، گروه جراحی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۷- پزشک، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۸- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۹- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
۱۰- دانشیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.23, No.2, Summer 2025

چکیده

مقدمه: کارسینوم سلول‌های کلیه(RCC) یکی از شایع ترین تومورهای ادراری- تناسلی با مرگ و میر بالاست. شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد RNA های غیر کدکننده حلقوی(circRNAs) بر پیشرفت بدخیم تومورهای مختلف تأثیر می‌گذارد. همچنین مطالعات پیشین، نقش و عملکرد circRNAهای مختلف را در کارسینوم کلیه آشکار کرده اند. در این مطالعه نقش hsa_circ_0043278 در پیشرفت سرطان کلیه و پاتوژنز مرتبط با آن بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه آزمایشگاهی، پس از استخراج RNA و سنتزcDNA ، میزان بیان hsa_circ_0043278 در نمونه‌های توموری کارسینوم کلیه در مقایسه با بافت نرمال مجاور تومور با استفاده از Real-time PCR ارزیابی شد. همچنین ارتباط بیان hsa_circ_0043278 با اطلاعات کلینیکوپاتولوژی و جمعیت شناختی بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج مطالعات ما نشان داد که میزان بیان hsa_circ_0043278 در نمونه های توموری کارسینوم کلیه در مقایسه با بافت نرمال مجاور تومور، کاهش قابل توجهی دارد. علاوه بر آن تحلیل نتایج نشان داد که بیان hsa_circ_0043278 با سابقه ابتلا به بیماری کلیوی در بیماران مرتبط است به گونه‌ای که در افرادی که سابقه بیماری کلیوی داشتند، بیان این ژن پایین‌تر بود.

نتیجه‌گیری: hsa_circ_0043278 در سلول‌های توموری کارسینوم کلیه به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد و با سابقه ابتلا به بیماری‌های کلیوی مرتبط است. بنابراین به نظر می‌رسد hsa_circ_0043278 با نقش سرکوب گری تومور در کارسینوم کلیه، در مسیر سیگنالینگ‌های مرتبط در ایجاد و پیشرفت تومور نقش به سزایی داشته باشد.

واژگان کلیدی: کارسینوم سلول‌های کلیوی، hsa_circ_0043278، RNA های حلقوی

Pars J Med Sci 2025;23(2):59-67

مقدمه

کارسینوم سلول های کلیوی (RCC) نئوپلاسمی است که تقریبا ۲ درصد از تشخیص‌ها و مرگ و میرهای ناشی از سرطان در جهان را تشکیل می‌دهد و پیش‌بینی می‌شود که بار جهانی این بیماری در سراسر جهان در آینده افزایش یابد. بر اساس گزارش

* نویسنده مسئول، نشانی: گروه ژنتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران
تلفن تماس: ۰۷۱۵۳۳۵۰۹۹۴ پست الکترونیک: fums.mansoori@gmail.com
دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۲۶ اصلاح: ۱۴۰۴/۰۶/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۶/۲۳

آماری GLOBOCAN، حدود ۴۳۴۴۱۹ مورد جدید سرطان کلیه تشخیص داده شده و ۱۵۵۷۰۲ نفر در سال ۲۰۲۲ بر اثر سرطان کلیه جان خود را از دست داده‌اند [۱، ۲].

سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۲ تومورهای کلیوی را به دسته‌های وسیع‌تری شامل «تومورهای کلیوی سلول شفاف»، «تومورهای کلیوی پاپیلاری»، «تومورهای کلیوی انکوسیتیک و کروموفوب»، «تومورهای مجرای جمع‌کننده» و همچنین دو دسته جدید شامل «سایر تومورهای کلیوی» و «کارسینوم‌های کلیوی با تعریف مولکولی» طبقه‌بندی کرده است [۳]. گروه «کارسینوم‌های کلیوی با تعریف مولکولی» نشان‌دهنده اکتشافات اخیر در ژنومیک تومورهای کلیوی است. این تومورهای کلیوی با تعریف مولکولی، مجموعه‌ای از ویژگی‌های مورفولوژیکی را نشان می‌دهند که منعکس‌کننده روابط ژنوتیپ–فنوتیپ هستند [۴]. بنابراین، روشن کردن مکانیسم‌های مولکولی دخیل در کارسینوم کلیه ضروری به نظر می رسد.

در حالی که RNAهای پیام‌رسان (mRNAs) رونویسی و به پروتئین‌ها ترجمه می‌شوند، بیشتر ژنوم به RNAهای غیر کدکننده (ncRNAs) رونویسی می‌شود که در نهایت به پروتئین‌ها ترجمه نمی‌شوند و به میکرو RNAها (miRNAs)، RNAهای غیر کدکننده بلند (lncRNAs) و RNAهای غیر کد کننده حلقوی (circRNAs) طبقه‌بندی می‌شوند [۵، ۶].

ncRNAها در موتیف‌های شبکه و سایر الگوهای تکرارشونده تعاملات شرکت می‌کنند و در فنوتیپ‌های بدخیم سلول‌های سرطانی نقش دارند [۷]. RNA های حلقوی با ساختار حلقوی بسته کووالانسی خود نشان داده می‌شوند و از طریق مکانیسم‌های مختلف، نقش‌های حیاتی در توسعه سرطان ایفا می‌کنند. آن‌ها می‌توانند به عنوان sponge یا طعمه miRNA ها عمل کنند و mRNAهای هدف را از تخریب وابسته به miRNA محافظت کنند، ممکن است با پروتئین‌های خاص تعامل داشته باشند و عملکرد آن‌ها را افزایش دهند، و با عناصر جایگاه ورود ریبوزوم داخلی (IRES) و جایگاه‌های AUG ممکن است تحت شرایط خاصی ترجمه شوند و پپتیدهای منحصر به فردی را ایجاد کنند [۸]. بنابراین شواهد فزاینده ای وجود دارد که RNA های حلقوی ممکن است متابولیسم سرطان را از طریق miRNAها یا سایر اهداف تنظیم کنند. در مطالعات پیشین نقش RNA های حلقوی در انواع مختلف سرطان به ویژه سرطان کلیه گزارش شده است [۱۱–۹]. چنانکه در مطالعه قبلی ما، نقش چندینRNA حلقوی به طور خاص در سرطان کلیه به تایید رسید [۱۲].

Hsa_circ_0043278 در جایگاه ژنومی chr17:35797838– 35800763 در ژن TADA2A واقع شده است و دارای ۳۹ ایزوفرم است که از پیرایش معکوس اگزون‌های ژن TADA2A تشکیل شده‌اند و شناسه جایگزین آن hsa_circTADA2A_011 است [۱۳، ۱۴] . circTADA2A در بافت استئوسارکوم (OS) به میزان بالایی بیان شده و تواند به راحتی با به دام انداختن و خاموش سازی miR-203a-3p ، بیان CREB3 که به عنوان یک ژن محرک در OS شناسایی شده است را تحریک کند [۱۵].

علاوه بر این، بررسی مکانیسم‌ها در مطالعات پیشین ثابت کرد که hsa_circ_0043278 در رده‌های سلولی سرطان سینه نیز کاهش بیان داشته است. این circRNA مستقیماً به miR-455-3p متصل شده و بیان EI24 و NF-κB را در سلول‌های سرطان سینه تنظیم می‌کند [۱۶].

از آنجا که نقش و عملکرد miR-203a-3p و miR_455_3p در کارسینوم کلیه به خوبی شناخته شده است [۱۷، ۱۸] و hsa_circ_0043278 بر miR-203a-3p و miR_455_3p تأثیر دارد [۱۵، ۱۶]، این فرضیه مطرح می‌شود که اینRNA حلقوی می‌تواند در پاتوفیزیولوژی کارسینوم کلیه نقش مهمی ایفا کند. با وجود این، تاکنون مطالعه‌ی جامع و هدفمندی در زمینه‌ی نقش hsa_circ_0043278 در کارسینوم کلیه و جایگاه آن در شبکه‌ی رقابت RNAهای اندوژن (ceRNA) شامل محور circRNA/miRNA/mRNA صورت نگرفته است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی الگوهای بیان و عملکرد بالقوه‌ی hsa_circ_0043278 درکارسینوم سلول های کلیه بود.

روش کار

جمع‌آوری نمونه ها: در این مطالعه آزمایشگاهی، تعداد ۴۰ نمونه بافت توموری سرطان کلیه و ۴۰ نمونه بافت نرمال مجاور تومور از بیمارستان شهید فقیهی شیراز جمع آوری شد. هر بیمار بدون دریافت هیچگونه پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی قبلی، تحت عمل جراحی قرار گرفت. نمونه های بافت پس از جراحی بلافاصله در نیتروژن مایع در دمای ۸۰– درجه سانتیگراد نگهداری شدند تا زمانی که برای استخراج RNA مورد نیاز باشند. از بیماران اجازه آگاهانه درخواست شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA: RNA تام از تومور و بافت‌های غیرتوموری اطراف آن با استفاده از معرف جداسازی (Invitrogen, Thermo Fisher) مطابق با دستورالعمل‌های شرکت سازنده استخراج شد. میزان نمونه مورد استفاده برای استخراج RNA ، بین ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم بود. RNA با استفاده از نسبت جذب در طول موج ۲۶۰–۲۸۰ نانومتر (۲۸۰A /۲۶۰A) تعیین مقدار شد و یکپارچگی آن با استفاده از ژل الکتروفورز ارزیابی شد. سپس از کیت معرف (Fermentas,Cat.No:K1622) برای انجام سنتز cDNA مطابق با دستورالعمل‌های شرکت سازنده استفاده

شد. به این منظور، واکنش سنتزcDNA در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر طراحی شد. این واکنش شامل ۱ میکرولیتر آنزیمRT ، ۱ میکرولیترRI، ۴ میکرولیتر بافر، ۲.۵ میکرولیترdNTP، ۱.۵ میکرولیتر پرایمر اختصاصی،۱ میکرولیتر رندم هگزامر، ۷ میکرولیتر آب فاقد نوکلئاز و ۲ میکرولیتر RNA بود.

انجام واکنش Real-Time PCR: واکنش Real-Time PCR با استفاده از مستر میکس حاوی رنگ ROX و سایبرگرین (Ampliqon, Cat.No: A325402-25) انجام شد. در هر واکنش مقدار ۰/۷۵ میکرولیتر از هر پرایمر، ۵ میکرولیتر آب فاقد نوکلئاز، ۱ میکرولیتر cDNA و ۷.۵ مستر میکس استفاده شد. برنامه دمایی و زمان مورد نیاز برای هر مرحله جهت انجام واکنش Real-Time PCR شامل دمای ۹۵ درجه به مدت ۱۵ دقیقه جهت فعال سازی آنزیم پلیمراز، و برای تکثیر ۴۵ چرخه، در ابتدا دمای ۹۵ درجه به مدت ۲۰ ثانیه و سپس دمای ۶۰ درجه به مدت ۳۰ ثانیه می باشد. سطوح بیان بتا-۲ میکروگلوبولین (β2M) به عنوان کنترل داخلی برای PCR کمی استفاده شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ آورده شده است. کلیه واکنش ها به صورت دوتایی انجام گرفت و از روش$\Delta\Delta CT$ -۲(Fold Ghange) برای آنالیزها استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش.

نام ژن	توالی پرایمر (′۵ به ′۳)
hsa_circ_0043278 (F)	CATTTCACTACTTCAGATTTTCCTGT
hsa_circ_0043278 (R)	CCTGAGGTTCCTTCCTTTACTC
β2M (F)	AGATGAGTATGCCTGCCGTG
β2M (R)	GCGGCATCTTCAAACCTCCA

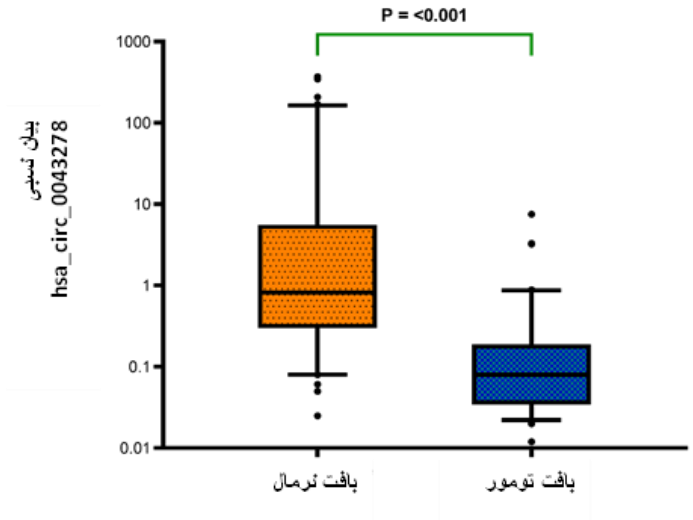
تحلیل آماری: برای نمایش $\Delta\Delta CT$ از شاخص‌های میانگین و انحراف معیار و برای نمایش Fold Change از میانه استفاده شد. مقایسه Fold Changeها بین نمونه توموری وبافت نرمال مجاور آن با استفاده از آزمون Wilcoxon انجام شد. مقایسه Fold Change در زیر گروه‌های کلینیکال با استفاده از آزمون Mann–Whitneyو Kruskal–Wallis انجام شد و سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انتخاب شد. محاسبات در نرم افزار IBM SPSS نسخه ۲۶ و رسم نمودارها با GraphPad Prism 6.0.1 انجام شده است.

یافته‌ها

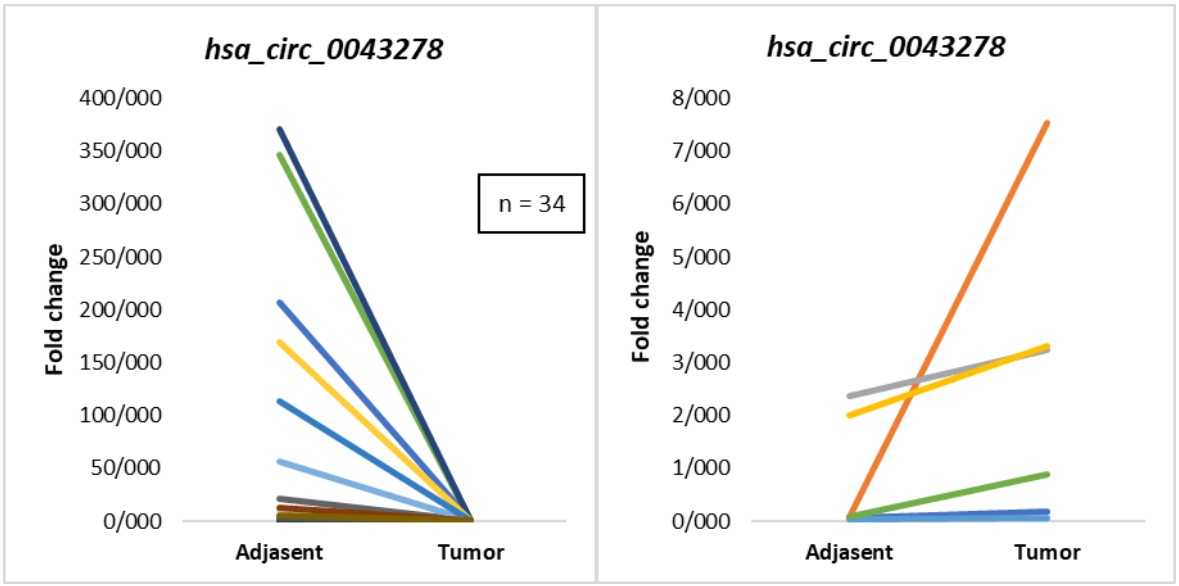
مقایسه بیان hsa_circ_0043278 در بافت توموری کارسینوم کلیه و نمونه نرمال اطراف تومور: ارزیابی میزان بیان hsa_circ_0043278 در نمونه بافت توموری کارسینوم کلیه و مقایسه میزان بیان آن با بافت نرمال مجاور تومور با استفاده از Real-Time PCR نشان داد که hsa_circ_0043278 به طور مشخصی بیان کمتری در بافت توموری (میانه = ۰/۰۸۰) در مقایسه با بافت نرمال (میانه =۰/۸۲۰) مجاور دارد (p<۰/۰۰۱، شکل ۱، جدول۲). نمودار خطی مقایسه بیان hsa_circ_0043278 بین بافت توموری و بافت نرمال مجاور تومور در شکل ۲ قابل مشاهده است. این نتایج نشان دهنده نقش سرکوب‌گری تومور این ژن است.

جدول ۲. مقایسه بیان hsa_circ_0043278 در بافت توموری کارسینوم کلیه و نمونه نرمال اطراف تومور

	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانه	P-value
فولدچینج نرمال circ0043278	۴۰	۳۳/۶۱۱	۸۷/۸۸	۰/۸۲۰	
فولدچینج تومور circ0043278	۴۰	۰/۴۷۷	۱/۳۵۱	۰/۰۸۰	≤۰/۰۰۱



شکل ۱. مقایسه بیان hsa_circ_0043278 در نمونه توموری کارسینوم کلیه و بافت نرمال مجاور تومور.

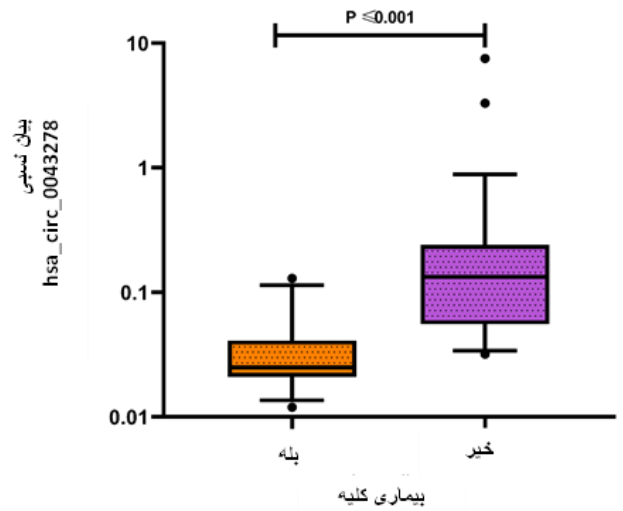


شکل ۲. نمودار خطی مقایسه بیان hsa_circ_0043278 بین بافت توموری و بافت نرمال مجاور تومور

ارتباط بیان hsa_circ_0043278 با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک و جمعیت‌شناختی در بیماران کارسینوم کلیه: تحلیل نتایج حاصل از آزمون Mann–Whitney آشکار ساخت که میزان بیان hsa_circ_0043278 در بیماران سرطانی که از بیماری کلیوی رنج می برند، به طور معنا داری کاهش یافته است. ($p \leq ۰/۰۰۱$ ، شکل ۳، جدول ۳). این نتیجه میتواند تایید کننده نقش سرکوب گری این RNA حلقوی در سرطان کلیه باشد.

جدول ۳. ارتباط بین میزان بیان hsa_circ_0043278 و اطلاعات جمعیت شناختی و کلینیکوپاتولوژی در بیماران مبتلا به کارسینوم کلیه

	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانه	p-value
شاخص توده بدنی	۲۵≤	۹	۰/۴۶۴	۱/۰۷۰	۰/۱۰۰	
	۲۹-۲۵	۲۶	۰/۵۲۴	۱/۵۶۵	۰/۰۶۹	۰/۵۶۹
	۳۰≤	۵	۰/۲۵۴	۰/۳۷۵	۰/۰۸۳	
هورمون درمانی	خیر	۳۹	۰/۴۸۹	۱/۳۶۶	۰/۰۸۳	۰/۱۱۹
	بله	۱	۰/۰۲۱	۰	۰/۰۲۱	
سابقه سرطان	خیر	۱۹	۰/۷۱۳	۱/۱۱۴	۰/۰۶۳	۰/۶۵۵
	بله	۲۱	۰/۲۶۳	۰/۷۰۵	۰/۰۸۹	
سابقه CT	خیر	۲۸	۰/۶۲۲	۱/۵۹۶	۰/۰۸۷	۰/۴۶۱
	بله	۱۲	۰/۱۳۹	۰/۲۰۲	۰/۰۸۰	
بیماری کلیه	خیر	۲۹	۰/۶۴۳	۱/۵۶۱	۰/۱۳۳	≤۰/۰۰۱
	بله	۱۱	۰/۰۳۸	۰/۰۳۳	۰/۰۲۵	
سنگ کلیه	خیر	۲۱	۰/۶۲۳	۱/۷۳۶	۰/۰۵۱	۰/۳۳۶
	بله	۱۹	۰/۳۱۵	۰/۷۴۳	۰/۱۳۰	
جنسیت	مرد	۲۹	۰/۶۰۸	۱/۵۷۳	۰/۰۵۱	۰/۳۸۸
	زن	۱۱	۰/۱۳۲	۰/۱۰۷	۰/۰۸۹	
سایز تومور	۴≥	۲۰	۰/۵۱۴	۱/۶۶۸	۰/۰۸۲	۰/۷۰۵
	۴<	۲۰	۰/۴۴۰	۱/۶۶۸	۰/۰۷۹	
کانون تومور	کانونی	۲۵	۰/۵۸۲	۱/۵۸۹	۰/۱۰۳	۰/۲۸۲
	تک کانونی	۱۵	۰/۳۰۱	۰/۸۳۷	۰/۰۴۸	
	سلول شفاف	۲۷	۰/۵۹۲	۱/۶۳۱	۰/۰۵۱	
نوع تومور	پاپیلاری	۵	۰/۱۵۵	۰/۱۰۳	۰/۱۶۶	۰/۱۴۹
	کروموفوب	۶	۰/۱۱۴	۰/۰۸۱	۰/۱۰۴	
	انکوتوما	۲	۰/۸۱۶	۰/۱۰۰	۰/۸۱۶	
نکروز تومور	دیده شد	۲۰	۰/۶۶۲	۱/۷۸۰	۰/۰۷۱	۰/۵۳۴
	دیده نشد	۲۰	۰/۲۹۲	۰/۷۱۲	۰/۰۸۰	
گرید هسته ای فورمن	۱	۵	۰/۲۸۰	۰/۳۷۲	۰/۰۴۸	
	۲	۲۱	۰/۲۴۴	۰/۶۸۸	۰/۰۷۵	۰/۷۸۴
	۳	۹	۰/۹۶۶	۲/۴۷۹	۰/۰۷۶	
	۴	۵	۰/۷۷۲	۱/۴۲۱	۰/۱۴۱	
تهاجم پرینورال عروقی لنفاوی	خیر	۸	۰/۴۷۷	۱/۱۴۸	۰/۰۳۲	۰/۱۷۶
	بله	۳۲	۰/۴۷۷	۱/۴۱۴	۰/۰۸۶	
گسترش تومور	خیر	۳۰	۰/۴۸۹	۱/۴۶۲	۰/۰۶۳	۰/۴۷۲
	بله	۱۰	۰/۴۴۰	۱/۰۱۱	۰/۱۲۱	



شکل ۳. ارتباط بیان hsa_circ_0043278 و سابقه ابتلا به بیماری کلیوی

بحث

با توجه به نقش آنکوژنی و سرکوب‌گری توموری که RNA های حلقوی در عملکردهای سلولی ایفا می‌کنند، می‌توانند به طور خاص با ویژگی‌های بالینی–پاتولوژیکی، پیش‌آگهی و بقا در بیماران مبتلا به کارسینوم کلیوی همراه باشند. علاوه بر این، RNA های حلقوی نقش‌های تنظیمی حیاتی در بالادست مسیرهای سیگنالینگ مختلف مربوط به سرطان‌زایی و پیشرفت کارسینوم کلیه ایفا می‌کنند، که آنها را به اهداف درمانی جذابی برای کارسینوم کلیه تبدیل می‌کند. علی رغم مطالعات فراوانی که در سال های اخیر در زمینه نقش انواعRNA های غیر کد کننده، مخصوصا RNA های حلقوی بر شروع و پیشرفت بیماری‌های کلیوی مانند سرطان کلیه انجام شده است، هنوز نیاز به مطالعات فراوانی برای روشن کردن نقش انواع RNA های حلقوی در کارسینوم کلیه وجود دارد [۲۲–۱۹].

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بیان hsa_circ_0043278 در نمونه توموری سرطان کلیه نسبت به بافت نرمال مجاور آن، به طور معنا داری کاهش بیان داشته است. مطالعات دیگر نقش این RNA حلقوی را در سرطان های پستان و استئوسارکوم مشخص کرده اند و نشان دادند که کاهش بیان hsa_circ_0043278 با افزایش متاستاز به غدد لنفاوی در سرطان پستان مرتبط است [۱۵، ۱۶، ۲۳].

مطالعه‌ای دیگر نقش سرکوب گری تومور این RNA حلقوی را در سرطان کلورکتال آشکار ساخت. بر اساس این مطالعه hsa_circ_0043278تومورزایی سرطان کولورکتال را مهار کرده و می‌تواند یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص سرطان کولورکتال باشد. بیان بیش از حد hsa_circ_0043278 تکثیر و توانایی مهاجرت سلول‌های سرطانی را سرکوب می‌کند و در عین حال آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی کولورکتال افزایش می‌دهد [۱۳].

مشابه با نتایج مطالعات ما، داده‌های حاصل از مطالعه ای دیگر نشان داد بیان hsa_circ_0043278 به طور قابل توجهی در سلول‌های ملانوما کاهش می یابد و از نظر عملکردی تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلولی را در سلول‌های ملانوما سرکوب می‌کند. از نظر مکانیسمی، hsa_circ_0043278 با CNBP تعامل داشته و اتصال CNBP به پروموترSLC38A1 را سرکوب کرده و متعاقباً رونویسی SLC38A1 را مهار می‌کند که منجر به سرکوب پیشرفت ملانوما می‌شود [۲۴].

اما بر اساس نتایج تحقیقاتی دیگر بر نقش این RNAحلقوی در سرطان، مشخص شد که hsa_circ_0043278 در سرطان سلول سنگفرشی مری [ESCC] و گلیوبلاستوما افزایش بیان پیدا کرده و میتواند نقش آنکوژنی داشته باشد. این RNA حلقوی در گلیوبلاستوما miR_638 را بلاک کرده و بیان HOXA9 را افزایش می دهد. از این طریق مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin را در پایین دست فعال می کند و منجر به افزایش تکثیر سلول های سرطانی در گلیوبلاستوما می‌شود [۲۵، ۲۶].

به علاوه نتایج مطالعات ما نشان داد که بیان hsa_circ_0043278 در بیماران مبتلا به سرطان کلیه که سابقه بیماری کلیوی نیز دارند به طور معنا داری کاهش می‌یابد. با توجه به اینکه hsa_circ_0043278 می تواند بر بیان miR_638 اثر داشته باشد، و بر اساس مطالعات دیگر ، miR_638 در توبول های بیماران مبتلا به لوپوس نفروپاتی به صورت معنا داری افزایش داشته است به نظر می‌رسد مطالعات بر نقشhsa_circ_0043278 در بافت کلیه و بیماری های مرتبط با آن بیش از پیش اهمیت داشته باشد [۲۵، ۲۷].

نتیجه‌گیری

در نهایت، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که بیان hsa_circ_0043278 در بافت توموری سرطان کلیه کاهش بیان قابل توجهی دارد. ارزیابی ارتباط بیان این RNAحلقوی با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک و جمعیت‌شناختی بیماران نیز نشان داد که بیان این RNA حلقوی با سابقه بیماری کلیوی در بیماران ارتباط معناداری دارد که می‌تواند نشان‌دهنده اهمیت نقش این RNAحلقوی در مسیرهای تنظیمی پاتوژنز مرتبط با سرطان کلیه باشد.

ملاحظات اخلاقی

این تحقیق توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی فسا با کد اخلاق IR.FUMS.REC.1403.024 تأیید شد.

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است .

تقدیر و تشکر

مقاله حاضر با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی فسا انجام شده است. از تمام بیمارانی که در این کار تحقیقی شرکت نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

مشارکت نویسندگان

ز.ف در طراحی مطالعه، انجام آزمایشات الایزا و نگارش مقاله؛ ن.م در نمونه گیری و نگارش مقاله؛ ا.م.س در طراحی مطالعه و نگارش مقاله؛ س.ع.د و ع.ق.ا در ویرایش مقاله؛ ب. م در نمونه گیری و نگارش مقاله؛ ش.ت در انجام آزمایشات و نگارش مقاله؛ م.ن.ز در انجام آنالیز آماری و ترسیم جداول و نمودارها نقش داشتند. تمام نویسندگان نسخه اولیه مقاله را مطالعه و تأیید کردند.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63.
2. 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. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.
3. Goswami PR, Singh G, Patel T, Dave R. The WHO 2022 Classification of Renal Neoplasms (5th Edition): Salient Updates. Cureus. 2024;16(4):e58470.
4. Alaghehbandan R, Siadat F, Trpkov K. What's new in the WHO 2022 classification of kidney tumours? Pathologica. 2022;115(1):8-22.
5. Leitão AL, Enguita FJ .A Structural View of miRNA Biogenesis and Function. Noncoding RNA. 2022;8(1).
6. Annese T, Tamma R, De Giorgis M, Ribatti D. microRNAs Biogenesis, Functions and Role in Tumor Angiogenesis. Front Oncol. 2020;10:581007.
7. Anastasiadou E, Jacob LS, Slack FJ. Non-coding RNA networks in cancer. Nat Rev Cancer. 2018;18(1):5-18.
8. Kristensen LS, Andersen MS, Stagsted LVW, Ebbesen KK, Hansen TB, Kjems J. The biogenesis, biology and characterization of circular RNAs. Nat Rev Genet. 2019;20(11):675-91.
9. Yu T ,Wang Y, Fan Y, Fang N, Wang T, Xu T, et al. CircRNAs in cancer metabolism: a review. J Hematol Oncol. 2019;12(1):90.
10. Xu Y, Liu H, Zhang Y, Luo J, Li H, Lai C, et al. piRNAs and circRNAs acting as diagnostic biomarkers in clear cell renal cell carcinoma. Sci Rep. 2025;15(1):7774.
11. Zhang H, Liu L, Cui H, Yu L, Yue G. Research Progress of CircRNAs Regulating Biological Behavior of Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Cancer Research on Prevention and Treatment. 2021;48(8):814-9.
12. Mohammadisoleimani E ,Firoozi Z, Naghizadeh MM, Asad AG, Jafari A, Pourjafarian MH, et al. Expression analysis of hsa_circ_0020397, hsa_circ_0005986, hsa_circ_0003028, and hsa_circ_0006990 in renal cell carcinoma. Experimental and Molecular Pathology. 2023;129:104848.
13. Wang J, Wang T, Hu S, Li J, Ni C, Ye M. Hsa_circ_0043278 Inhibits Tumorigenesis and is Downregulated in Colorectal Cancer. Cancer Manag Res. 2021;13:965-75.
14. 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.
15. Wu Y, Xie Z, Chen J, Chen J, Ni W, Ma Y, et al. Circular RNA circTADA2A promotes osteosarcoma progression and metastasis by sponging miR-203a-3p and regulating CREB3 expression. Mol Cancer. 2019;18(1):73.
16. Shi Y, Liu C. Circular RNA hsa_circ_0043278 inhibits breast cancer progression via the miR-455-3p/EI24 signalling pathway. BMC Cancer. 2021;21(1):1249.
17. Wang Y-D, Sun Z-L. Effects of miR-455 on PIK3R1 gene expression regulation and kidney cancer cell functions. European Review for Medical & Pharmacological Sciences. 2017;21(15).
18. Wang D, Zhang Y, Ren D, Meng C, Yang L. Bioinformatics analysis illustrates the functions of

miR-377-5p in cervical cancer .Biotechnology and Genetic Engineering Reviews. 2024;40(4):4238-49.
19. Zhou Y, Li C, Wang Z, Tan S, Liu Y, Zhang H, et al. CircRNAs as Novel Biomarkers and Therapeutic Targets in Renal Cell Carcinoma. Front Mol Biosci. 2022;9:833079.
20. Zhou B, Zheng P ,Li Z, Li H, Wang X, Shi Z, et al. CircPCNXL2 sponges miR-153 to promote the proliferation and invasion of renal cancer cells through upregulating ZEB2. Cell Cycle. 2018;17(23):2644-54.
21. He T, Zhang Q, Xu P, Tao W, Lin F, Liu R, et al. Extracellular vesicle-circEHD2 promotes the progression of renal cell carcinoma by activating cancer-associated fibroblasts. Mol Cancer. 2023;22(1):117.
22. Jin J, Sun H, Shi C, Yang H, Wu Y, Li W, et al. Circular RNA in renal diseases. J Cell Mol Med. 2020;24(12):6523-33.
23. Liu C, Han T, Shi Y. The decreased expression of hsa_circ_0043278 and its relationship with clinicopathological features of breast cancer. Gland Surg. 2020;9(6):2044-53.
24. Zhang L, Zhang L, Zhang C, Shi S, Cao Z, Shao C, et al. circTADA2A inhibited SLC38A1 expression and suppresses melanoma progression through the prevention of CNBP trans-activation. PLoS One. 2024;19(4):e0301356.
25. Wu Z, Zheng M, Zhang Y, Xie M, Tian S, Ding T, et al. Hsa_circ_0043278 functions as competitive endogenous RNA to enhance glioblastoma multiforme progression by sponging miR-638. Aging (Albany NY). 2020;12(21):21114-28.
26. Li N, Wu J, Hu B, Lu H, Gao J, Zhu L, et al. Upregulation of hsa_circ_0000977 participates in esophageal squamous cancer progression by sponging miR-874-3p. J Clin Lab Anal. 2022;36(6):e24458.
27. Lu J, Kwan BC, Lai FM, Tam LS, Li EK, Chow KM, et al. Glomerular and tubulointerstitial miR-638, miR-198 and miR-146a expression in lupus nephritis. Nephrology (Carlton). 2012;17(4):346-51.

Original Article

Evaluation of the expression hsa_circ_0043278 in renal cell carcinoma and its association with demographic and clinicopathological information of patients

Zahra Firoozi[1], Narges Majdodin[2], Elham Mohammadisoleimani[3], Seyed Alireza Dastgheib[4], Ali Ghanbari Asad[5], Behnam Mansoori[6], Shirin Tavanafar[7], Mohammad Mehdi Naghizadeh[8], Yaser Mansoori [9,10*]

Received: 17.08.2025 Revised: 07.09.1404 Accepted: 14.09.2025

1. PhD, Department of Medical Genetics, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
2. MSc, Department of Medical Genetics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.
3. MSc, Department of Medical Biotechnology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.
4. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Sciences, Fasa, Iran
6. Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
7. MD, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
8. PhD, Noncommunicable Diseases Research Center, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
9. PhD, Department of Medical Genetics, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran
10. PhD, Department of Medical Genetics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.23, No.2, Summer 2025

Pars J Med Sci 2025;23(2):59-67

Abstract

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common urogenital tumors with high mortality. Increasing evidence suggests that circRNAs influence the malignant progression of various tumors. Previous studies have also revealed the role and function of various circRNAs in RCC. In this study, the role of hsa_circ_0043278 in renal cancer progression and its associated pathogenesis is investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, after RNA extraction and cDNA synthesis, the expression level of hsa_circ_0043278 in RCC tumor samples was evaluated in comparison with normal adjacent tumor tissue using Real-time PCR. The association of hsa_circ_0043278 expression with clinicopathological and demographic information of patients was also investigated.

Results: The results of our studies showed that the expression level of hsa_circ_0043278 in RCC tumor samples was significantly reduced compared to adjacent normal tissue. In addition, the analysis of the results showed that the expression of hsa_circ_0043278 was associated with a history of kidney disease in patients, such that in people with a history of kidney disease, the expression of this gene was lower.

Conclusion: hsa_circ_0043278 is significantly reduced in RCC tumor cells and it is associated with a history of kidney disease. Therefore, it seems that hsa_circ_0043278, with its tumor suppressor role in renal carcinoma, plays a significant role in the signaling pathways involved in tumor development and progression.

Keywords: Renal Cell Carcinoma, has_circ_0043278, circRNAs

How to cite this Article: Firoozi Z, Majdodin N, Mohammadisoleimani E, Dastgheib SA, Ghanbari Asad A, Mansoori B, Tavanafar Sh, Naghizadeh MM, Mansoori Y. Evaluation of the expression hsa_circ_0043278 in renal cell carcinoma and its association with demographic and clinicopathological information of patients. Pars Journal of Medical Sciences. 2025; 23 (2): 59-67.

Copyright © 2025 Pars Journal of University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite.

* Corresponding author Email: fums.mansoori@gmail.com