Feyz Medical Sciences Journal
2024, Volume 28, Issue 3
Pages: 307-316
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
Original Article

Identification of Common Mutations and Their Frequency in METTL5, METTL7A, and METTL7B Genes in Gastrointestinal Cancers Based on In Silico Data

Soraya Heydari [1], Maryam Peymani [1*], Mehrdad Hashemi [2,3], Kamran Quaidi [4], Maleeha Inteziri [2,3]

[1] Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran
[2] Department of Genetics, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Farhikhtegan Medical Convergence Science Research Center, Farhikhtegan Hospital, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[4] Department of Cell and Molecular Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Isfahan University, Isfahan, Iran

[*]**Corresponding author: Maryam Peymani**, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran**. Email**: Peymani62_m@yahoo.com

Received: 29 January 2024 **Revised:** 24 July 2024 **Accepted:** 24 July 2024

Abstract

Background and Aim: Identifying key genes involved in the development of gastrointestinal cancers is crucial for understanding the molecular mechanisms underlying these diseases and for developing effective therapeutic and diagnostic strategies. Members of the METTL gene family are known to participate in various biological functions and play significant roles in tumorigenesis. This study aimed to identify common mutations and their frequencies in three selected genes from this family: METTL5, METTL7A, and METTL7B, in the context of gastrointestinal cancers.

Methods: We utilized DNA sequencing data available for each sample in the TCGA database to identify common mutations and their frequencies in the candidate genes. The MAF data for relevant cancers were downloaded, and the Maftools package was employed to evaluate the frequency and types of mutations across all samples.

Results: Mutations in the METTL5, METTL7A, and METTL7B genes were observed in colorectal and stomach cancers, with additional reports of mutations in esophageal, liver, and pancreatic cancers. The frequency of SNP mutations and missense mutations in these genes was found to be higher than reported in previous studies.

Conclusion: SNP mutations and missense mutations were the most prevalent alterations identified in the METTL5, METTL7A, and METTL7B genes compared to other reports. While in silico screening provides a valuable initial step in identifying mutated genes with potential causal roles in cancer, further experimental validation is necessary.

Keywords: Gastrointestinal cancers, METTL genes, Gene mutations

Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۸، شماره ۳، مرداد و شهریور ۱۴۰۳
صفحات: ۳۱۶-۳۰۷
Doi: 10.48307/FMSJ.2023.27.3.244
اصیل پژوهشی

شناسایی جهش‌های شایع و فراوانی آنها در ژن‌های METTL5، METTL7A و METTL7B در سرطان‌های گوارشی بر اساس داده‌های In silico

ثریا حیدری[۱]، مریم پیمانی[۱*]، مهرداد هاشمی[۲،۳]، کامران قائدی[۴]، ملیحه انتظاری[۲،۳]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران
[۲] گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فنون پیشرفته، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] مرکز تحقیقات علوم همگرایی پزشکی فرهیختگان، بیمارستان فرهیختگان، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] بخش زیست شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۹ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۳/۰۵/۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۳/۰۵/۳

چکیده

زمینه و هدف: شناسایی ژن‌های کلیدی که در ایجاد سرطان دستگاه گوارش نقش دارند، به درک بهتری از مکانیسم‌های مولکولی سرطان و توسعه راهکارهای درمانی و تشخیصی کمک می‌کند. اعضای خانواده METTL نیز به عنوان شرکت‌کنندگان در عملکردهای بیولوژیکی متعدد شناخته شده و نقش مهمی در تومورزایی ایفا می‌کنند. هدف مطالعه حاضر، شناسایی جهش‌های شایع و فراوانی آنها در سه ژن انتخابی از این خانواده، شامل METTL5، METTL7A و METTL7B در سرطان‌های گوارشی بود.

روش‌ها: از داده‌های DNA-Seq موجود برای هر نمونه در پایگاه TCGA جهت شناسایی جهش‌های شایع و فراوانی آنها در ژن‌های کاندید استفاده شد. با دانلود داده‌های MAF سرطان‌های کاندید، از پکیج Maftools برای ارزیابی فراوانی و نوع جهش‌ها در کل نمونه‌ها استفاده گردید.

یافته‌ها: ژن‌های METTL5، METTL7A و METTL7B در سرطان‌های کولورکتال و معده جهش‌یافته بود و همچنین در سرطان‌های مری، کبد و پانکراس نیز گزارش گردید. فراوانی جهش‌های SNP و جهش‌های نادرست در این ژن‌ها نسبت به سایر گزارش‌ها بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: جهش‌های SNP و جهش‌های نادرست بیشترین فراوانی را در ژن‌های METTL5، METTL7A و METTL7B نسبت به سایر گزارش‌ها داشتند. غربالگری in silico یک گام اولیه ارزشمند در شناسایی ژن‌های جهش‌یافته با نقش علیتی در سرطان است، با این حال نیاز به اعتبارسنجی تجربی دارند.

کلیدواژه‌ها: سرطان‌های گوارشی، ژن‌های METTL، جهش‌های ژنی

*نویسنده مسئول: **مریم پیمانی**. پست الکترونیک: Peymani62_m@yahoo.com
آدرس: گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فنون پیشرفته، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان است. به طور کلی، شیوع سرطان رو به افزایش است [۱] و معضلی جدی است که سلامت تمامی جوامع بشری را تحت تاثیر قرار می دهد. متأسفانه، این بیماری در سطح بافتی یک بیماری متنوع است و این تنوع یک چالش بزرگ برای تشخیص اختصاصی آن و به دنبال آن اثربخشی درمان است [۲, ۳].

در بین انواع سرطان‌ها، سرطان‌های دستگاه گوارش، شامل تومورهای مری، معده، روده بزرگ و رکتوم بیش از هر نوع سرطان دیگری مسئول مرگ‌های مرتبط با سرطان هستند که در سال ۲۰۲۰، حدود ۳/۵ میلیون مرگ در سراسر جهان را به خود اختصاص دادند [۴].

سرطان با یک سری جهش‌های متوالی در ژن‌ها اتفاق می‌افتد به طوری که این جهش‌ها عملکرد سلول را تغییر می‌دهند. ترکیبات شیمیایی، نقش آشکاری در تشکیل جهش های ژنی و سلول‌های سرطانی دارند. علاوه بر این، سیگار شامل چندین ترکیب شیمیایی سرطان‌زاست که منجر به سرطان ریه می‌شود [۵]. جالب توجه است که مواد شیمیایی محیطی با خواص سرطان‌زا به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر سیتوپلاسم و هسته سلول‌ها تأثیر می‌گذارد و منجر به اختلالات ژنتیکی و جهش‌های ژنی می‌شوند [۶–۹]. ویروس‌ها، باکتری‌ها و اشعه‌های رادیواکتیو از دیگر عوامل سرطان‌زایی هستند که حدود ۷ درصد از کل سرطان‌ها را تشکیل می‌دهند [۱۰]. به‌طور کلی، سرطان کنترل سلولی را مختل می‌کند و منجر به اختلال در عملکرد ژن‌های حیاتی می‌شود. این اختلال در چرخه سلولی مؤثر است و منجر به تکثیر غیرطبیعی می‌شود [۱۱, ۱۲].

پروتوانکوژن‌ها در شرایط عادی مسئول تقسیم و رشد سلولی هستند، اما در طی جهش ژنتیکی به انکوژن تبدیل می‌شوند که در سلول بسیار خطرناک هستند [۱۳]. علاوه بر این، فقدان ژن‌های سرکوب‌کننده تومور باعث تقسیم سلولی کنترل نشده می‌شود [۱۴]. به طور معمول، ژن‌های ترمیمی به پروتئین و آنزیم‌هایی ترجمه می‌شوند که دارای خواص ترمیم‌کنندگی بوده و بیش از ۳۰ نوع پروتئین ترمیمی شناسایی شده هستند [۱۵].

اپی‌ژنتیک یک وضعیت پویا در مطالعه سرنوشت سلول و تغییرات اپی‌ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA، تغییرات هیستون و موقعیت نوکلئوزومی است که نقش مهمی در تشکیل سرطان ایفا می‌کند [۱۶،۱۷]. همه خانواده‌های پروتئین‌های اصلاح‌کننده کروماتین با سرطان مرتبط هستند، اگرچه در بیشتر موارد، مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی آنها ناشناخته باقی مانده است [۱۸].

شناسایی ژن‌های کلیدی که تغییر آنها در ایجاد سرطان نقش دارد، می‌تواند در درک جامع مکانیسم‌های مولکولی سرطان برای ایجاد رویکردهای درمانی و تشخیصی مناسب مفید باشد. از جمله ژن‌های کلیدی در سرطان، ژن‌های خانواده METTL است که گروه متنوعی از متیل ترانسفرازها متشکل از بیش از ۲۰ عضو با توانایی تغییر ساختار، پایداری و عملکرد ژن‌ها با کاتالیز متیلاسیون است [۱۹]. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که ۱۷ عضو از خانواده METTL را می‌توان به عنوان انکوژن یا سرکوبگر تومور در نظر گرفت. برای مثال، نشان داده شده که METTL1 به عنوان یک انکوژن در سرطان مثانه، کارسینوم کبدی (HCC)، لوسمی میلوئید حاد و کلانژیوکارسینوم داخل کبدی عمل می‌کند [۲۰–۲۴]. کمپلکس METTL3/14 به‌عنوان یک سرکوب کننده تومور در سرطان‌های تیروئید و آندومتر عمل می‌کند [۲۵–۲۷]. با این وجود، دانش ما از اعضای خانواده METTL هنوز ناکافی است.

به عنوان یک فناوری توانمند، بیوانفورماتیک به طرق بسیاری تکامل یافته است که ما را قادر می سازد نه تنها بازیگران مسیرهای سرطان را شناسایی کنیم، بلکه تغییرات ژنتیکی در سرطان را نیز درک نماییم [۲۸]. به منظور درک اساس مولکولی بیماری‌های ناشی از جهش‌ها، رویکردهای دقیق اعتبارسنجی تجربی برای بررسی اثرات احتمالی بیماری‌زایی با استفاده از مطالعات عملکردی in vivo پروتئین لازم است [۲۹]. اما ارزیابی تجربی اثرات عملکردی و ساختاری جهش‌های یافت شده روی پروتئین‌ها بسیار پیچیده و زمان‌بر است. از این رو با استفاده از ابزارهای بیوانفورماتیک به راحتی می‌توان از آنها برای جمع آوری اطلاعات مفید در مورد جهش‌ها و تاثیرات آنها استفاده کرد [۳۰].

شناسایی جهش‌هایی که عمدتاً در سرطان رخ می‌دهند باید به توسعه مجموعه سرکوب‌کننده‌های تومور و انکوژن‌ها، که اغلب برای درمان سرطان هدف قرار می‌گیرند کمک کند. علاوه بر این، آگاهی از جهش‌های ایجادکننده سرطان، تشخیص زودهنگام را تسهیل کرده و به شناسایی گروه‌هایی از بیمارانی که به درمان سرطان خاصی پاسخ بهتری می‌دهند کمک می‌کند [۲۸].

در این راستا در مطالعه حاضر، از آن‌جایی که فعالیت خانواده METTL در تعداد کمی از سرطان‌ها مشخص شده است و هنوز عملکرد آنها در بسیاری از سرطان‌ها ناشناخته باقی مانده است، پروفایل بیانی ژن‌های METTL در سرطان‌های گوارشی شامل سرطان کولورکتال، سرطان کبد، سرطان معده، سرطان پانکراس و سرطان مری بر اساس داده‌های RNA-Seq بررسی شد و با توجه به بیان ۳ ژن منتخب از این خانواده شامل METTL5, METTL7A, METTL7B در سرطان‌های گوارشی، جهش‌های شایع و فراوانی آنها در ژن‌های منتخب، به‌وسیله داده‌های بیوانفورماتیک مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش‌ها

به منظور شناسایی ژن‌های خانواده متیل ترانسفراز در ۵ سرطان شایع گوارشی شامل سرطان کولورکتال، کبد، معده، پانکراس و مری، ابتدا با استفاده از مقالات مرتبط [۳۱]، لیست متیل‌ترانسفرازهای شناسایی شده استخراج شده و در جدول ۱ گزارش شد. سپس به منظور ارزیابی سطح بیان ژن‌های مورد نظر،

از پایگاه داده TCGA (The Cancer Genome Atlas) (https://portal.gdc.cancer.gov/) استفاده شد. به این منظور مراحل زیر صورت گرفت.

جمع آوری و پیش پردازش داده‌ها

به منظور ارزیابی سطح بیان ژن‌های کاندید، از داده‌های RNA-seq موجود در پایگاه TCGA برای نمونه های نرمال و سرطانی کولون، معده، پانکراس، مری و کبد استفاده شد. در ابتدا با استفاده از پکیج TCGAbiolinks [۳۲]، داده های RNA-seq برای سرطان‌های ذکر شده در حالت HTseq-count (داده‌های نرمال نشده) دانلود شد. اطلاعات مرتبط با تعداد سمپل‌های هر سرطان در جدول ۲ گزارش شده است. سپس با استفاده از روش TMM نرمال سازی داده ها انجام گرفت و انتقال داده‌ها به حالت لگاریتمی بر پایه ۲ انجام شد [۳۳]. علاوه بر این به جهت آنالیزهای مرتبط با داده‌های بالینی، تمامی اطلاعات بالینی مرتبط با ۵ سرطان شایع گواشی از طریق نرم افزار R دانلود و مورد استفاده قرار گرفت.

آنالیز تفاوت بیان و انتخاب ژن‌های کاندید

به منظور بررسی سطح بیان ژن‌های متیل‌تراسفراز در ۵ سرطان کاندید و ارزیابی سطح بیان آنها، آنالیز تفاوت بیان در سمپل‌های توموری در هر سرطان نسبت به گروه نرمال با استفاده از نرم افزار R، انجام شد. سپس با استفاده از پکیج ggplot2 [۳۴] و به وسیله توابع جعبه ای و هیت مپ نتایج حاصل شد.

شناسایی جهش‌های رخ داده در ژن‌های کاندید

از داده‌های DNA-Seq موجود برای هر نمونه در پایگاه TCGA برای شناسایی جهش‌های شایع و همچنین فراوانی جهش‌ها بر روی بیان ژنها استفاده شد. بدین منظور داده‌های MAF تمامی نمونه ها در سرطان‌های کاندید دانلود شد و سپس به وسیله پکیج Maftools [۳۵] فراوانی و نوع جهش‌ها در کل نمونه ها مورد ارزیابی قرار گرفت. نحوه محاسبه فراوانی جهش‌های رخ داده در هر سرطان به صورت تقسیم تعداد سمپل های دارای جهش در ژن مورد نظر بر تعداد کل سمپل‌های دارای جهش در هر سرطان می باشد.

محاسبات آماری

آنالیز و پیش پردازش داده‌های RNA-seq با استفاده از زبان برنامه‌نویسی R (v 4.0.1) انجام گرفت و از آخرین آپدیت پکیج‌های آورده شده در این مطالعه، استفاده شد. برای سطح معنی‌داری میزان FDR (false discovery rate) مورد توجه قرار گرفت. برای نمایش و رسم نمودارها از نرم افزار GraphPad prism (v 9.0) استفاده گردید.

جدول ۱. ژن‌های METTL جدا شده بر اساس نوع (به عنوان مثال، اصلاح کننده DNA/RNA، اصلاح کننده پروتئین، و ناشناخته).

نام ژن	NCBI ID
METTL های اصلاح کننده DNA/RNA	
METTL1	4234
METTL2 (METTL2A/B)	339175/55798
METTL3	56339
METTL4	64863
METTL5	29081
METTL6	131965
METTL8	79828
METTL14	57721
METTL15	196074
METTL16	79066
METTL19	152992
METTL25B	51093
METTL های اصلاح کننده پروتئین	
METTL9	51108
METTL10	399818
METTL11A	28989
METTL11B	149281
METTL12	751071
METTL13	51603
METTL18	92342
METTL20	254013
METTL21A	151194
METTL21B	25895
METTL21C	196541
METTL21D	79609
METTL21E	403183
METTL22	79091
METTL23	124512
METTL هایی با عملکرد ناشناخته	
METTL7A	25840
METTL7B	196410
METTL17	64745
METTL25	84190
METTL26	84326
METTL27	155368

جدول ۲. تعداد سمپل‌های هر یک از سرطان‌های گوارشی بر اساس داده های RNA-seq موجود در پایگاه TCGA

Project ID	نام سرطان	تعداد نمونه های توموری	تعداد نمونه های نرمال
COAD	آدنوکارسینوم کولون	480	41
STAD	آدنوکارسینوم معده	375	32
LIHC	کارسینوم سلولهای کبدی	374	50
PAAD	آدنوکارسینوم پانکراس	178	4
ESCA	سرطان مری	184	11

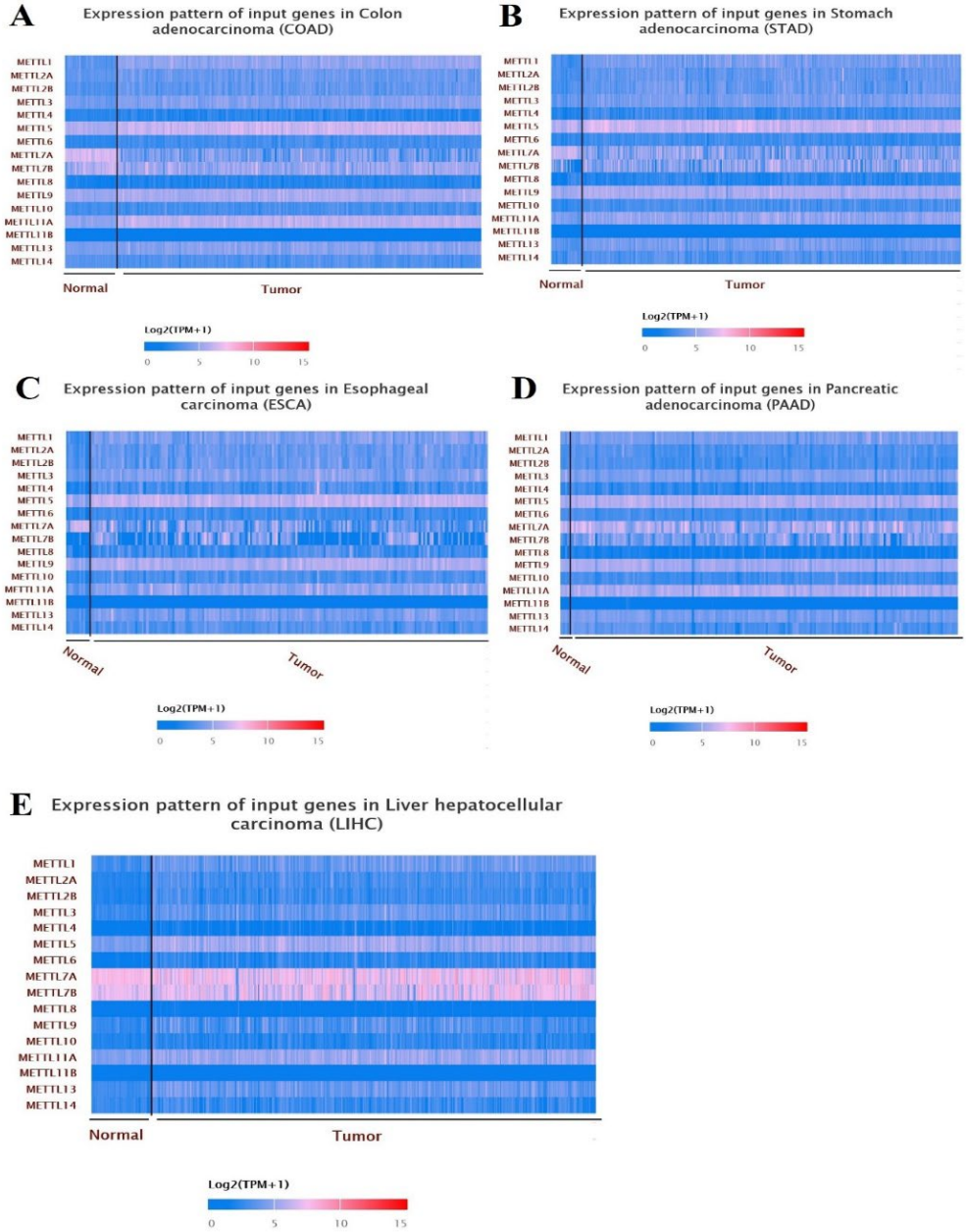
نتایج

ژن‌های METTL7A, METTL5 و METTL7B به عنوان ژن‌های کاندید با بیشترین تغییرات سطح بیان در اکثر سرطان‌های گوارشی

از آنجایی که ژن‌های خانواده متیل ترانسفراز در انواع مختلف سرطان نقش دارند و بیان و فعالیت خانواده METTL در تعداد کمی از سرطان‌ها مشخص شده است و در بسیاری از سرطان‌ها ناشناخته باقی مانده است در این مطالعه، میزان بیان آنها در سرطان‌های گوارشی که بیش از هر نوع سرطان دیگری مسئول مرگ‌های مرتبط با سرطان هستند، بررسی شد. بدین منظور برای ارزیابی ژن‌های این خانواده و کاندید ژن‌های با تغییرات بیانی بالا، از ماتریکس نرمالایز شده داده های ۵ سرطان گوارشی استفاده شد. بر اساس نتایج گزارش شده در شکل ۱ A-E و جدول ۳، ژن‌های METTL7A، METTL5 و METTL7B به عنوان ژن‌های کاندید با بیشترین تغییرات سطح بیان در اکثر سرطان‌های گوارشی انتخاب شدند.

جهش ژن‌های METTL7A, METTL5 و METTL7B در سرطان‌های کولورکتال و معده

به منظور بررسی جهش‌های رخ داده در ژن‌های کاندید، از داده‌های DNA-Seq پایگاه TCGA استفاده شد و طبقه بندی واریانت، نوع واریانت و کلاس SNP برای هر سرطان انجام شد. بر اساس نتایج گزارش شده در جدول ۴، ژن‌های METTL7A, METTL5 و METTL7B در سرطان‌های کولورکتال و معده دچار جهش شده اند، اگرچه در سرطان‌های مری، کبد و پانکراس نیز جهش در ژن‌های مورد نظر گزارش شده است. علاوه بر این، همان‌طور که نتایج حاضر نشان داد فراوانی جهش‌های SNP، و جهش‌های نادرست در ژن‌های کاندید نسبت به سایر جهش‌های گزارش شده بیشتر است (جدول ۴).



شکل ۱. نقشه حرارتی سطح بیان ژن‌های متیل ترانسفراز در سرطان‌های گوارشی. A. کولون، B. معده، C. مری، D. پانکراس و E. کبد.

جدول ۳. نتایج تجزیه و تحلیل بیان افتراقی ژن‌های خانواده METTL در نمونه‌های تومور در مقایسه با گروه نرمال در ۵ سرطان دستگاه گوارش بدست آمده از پایگاه داده TCGA

	Fc تومور/ نرمال				
	COAD	PAAD	STAD	LIHC	ESCA
METTL1	1.3	NS*	0.8	0.4	0.6
METTL2A	0.2	NS	0.2	0.3	0.1
METTL2B	0.5	NS	NS	0.2	NS
METTL3	0.6	-0.3	NS	0.7	0.8
METTL4	-0.2	NS	0.4	0.2	0.7
METTL5	0.9	0.4	NS	0.5	1.1
METTL6	0.5	-0.8	NS	0.7	NS
METTL7A	-2.75	NS	-2	-1.17	-2.3
METTL7B	-1.1	NS	2.2	-0.9	2.1
METTL8	0.4	NS	NS	NS	NS
METTL9	0.3	0.2	-0.2	0.3	0.4
METTL10	NS	0.2	NS	-0.3	NS
METTL11A	1.09	0.4	0.2	NS	NS
METTL11B	NS	0.3	0.2	0.5	0.1
METTL13	NS	0.6	0.5	NS	NS
METTL14	-0.6	NS	-0.4	-0.8	-0.7

*NS: not significant; ** Fold change

جدول ۴. طبقه بندی جهش ها در ژن‌های METTL7A، METTL5 و METTL7B در سرطان‌های دستگاه گوارش

نام ژن	طبقه بندی واریانت	نوع واریانت	نوع سرطان	dbSNP_RS
METTL5	Missense_Mutation	SNP	COAD	novel
METTL5	Silent	SNP	COAD	rs554782778
METTL5	Intron	DEL	COAD	novel
METTL5	Missense_Mutation	SNP	COAD	NA
METTL5	5'UTR	SNP	STAD	NA
METTL5	Splice_Region	SNP	STAD	novel
METTL5	Missense_Mutation	SNP	STAD	novel
METTL5	Missense_Mutation	SNP	LIHC	novel
METTL7A	Missense_Mutation	SNP	COAD	rs769150846
METTL7A	Silent	SNP	COAD	rs779611508
METTL7A	Missense_Mutation	SNP	COAD	rs756853071
METTL7A	Missense_Mutation	SNP	STAD	novel
METTL7A	Silent	SNP	STAD	novel
METTL7A	Frame_Shift_Del	DEL	STAD	novel
METTL7A	Silent	SNP	STAD	novel
METTL7A	5'UTR	DEL	STAD	Novel
METTL7A	5'UTR	SNP	ESCA	Novel
METTL7A	Silent	SNP	ESCA	Novel
METTL7A	5'UTR	SNP	ESCA	Novel
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	COAD	rs776219569
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	COAD	NA
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	COAD	NA
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	COAD	rs776219569
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	COAD	novel
METTL7B	Silent	SNP	STAD	NA
METTL7B	Nonsense_Mutation	SNP	STAD	NA
METTL7B	Missense_Mutation	SNP	PAAD	novel

بحث

سرطان در معنای وسیع‌تر به بیش از ۲۷۷ نوع مختلف بیماری سرطانی اشاره دارد [۳۸-۳۶]. بر اساس "گزارش جهانی سرطان ۲۰۲۰"، بیشتر موارد آن، سرطان‌های دستگاه گوارش هستند که معمولاً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند که این امر بر پیش‌آگهی و کیفیت زندگی بیماران تأثیر جدی می‌گذارد [۳۹]. شایع‌ترین سرطان‌های تشخیص داده شده دستگاه گوارش عبارتند از سرطان کولورکتال، معده، کبد، مری و پانکراس [۴۰]. از آنجایی که این سرطان‌ها از نظر ویژگی‌های مولکولی بسیار ناهمگن هستند، درمان آنها با چالش‌هایی همراه است [۴۱]. اگرچه نشانگرهای زیستی پیش‌بینی کننده و پیش آگهی مختلف وجود دارد، اما نرخ مرگ و میر بالای بیماران مبتلا به سرطان دستگاه گوارش نشان می‌دهد که هنوز پتانسیل بالایی برای بهبود تشخیص این موارد وجود دارد [۴۲]. از جمله مطالعاتی که می‌تواند در درک جامع مکانیسم‌های مولکولی سرطان برای ایجاد رویکردهای درمانی و تشخیصی مناسب مفید باشد، شناسایی ژن‌های کلیدی است که تغییر آن‌ها در توسعه سرطان نقش دارد.

متیل ترانسفرازهای کلاس I، از جمله METTLها، انواع فرآیندهای سلولی و عملکردهای بیولوژیکی را تنظیم می‌کنند [۴۳]. این گروه متنوع از متیل ترانسفرازها، با توانایی متیله کردن نوکلئوتیدها، پروتئین‌ها و متابولیت‌های کوچک مولکول، در سال‌های اخیر به دلیل ارتباط با تومورها مورد توجه قرار گرفته‌اند [۴۴, ۴۵]. METTL های انسانی در توسعه و پیشرفت بیماری‌های مختلف انسانی، از جمله سرطان‌ها نقش دارند [۴۶،۴۷]. METTL1 با چندین سرطان انسانی، از جمله کارسینوم سلول‌های کبدی مرتبط است، knockdown ترکیبی METTL1 و NSUN2 باعث افزایش حساسیت به 5-fluorouracil در لاین‌های توموری می‌شود [۴۸،۴۹]. METTL3، در کمپلکس با شریک خود METTL14، متیلاسیون N6-methyladenosine (m6A) را در mRNA ها و RNA های غیرکدکننده کاتالیز می‌کند و بیان انکوژن و رشد سلول های سرطانی را در لوسمی و برخی تومورهای جامد ترویج می‌نماید [۵۰, ۵۱]. METTL13 یا EEF1AKNMT (eEF1A لیزین و N- ترمینال متیل ترانسفراز)، متیلاسیون eEF1A (فاکتور افزایش طول یوکاریوتی 1A) را کاتالیز می‌کند، ترجمه و ازدیاد طول را تنظیم کرده و باعث ایجاد تومور در سرطان ریه و پانکراس می‌شود [۵۲].

یک مطالعه نشان داد که METTL18 یک هیستیدین متیل ترانسفراز است که ترجمه را در سلول های سرطانی تنظیم می‌کند [۵۳]. علاوه بر سرطان، جهش‌ها و تغییرات کپی‌نامبر در METTLها می‌توانند باعث اختلالات عصبی و چند سیستمی متعدد شوند [۵۴, ۵۵]. بنابراین، مطالعات قبلی نشان می‌دهد که METTLها تنظیم‌کننده‌های مهم فرآیندهای سلولی هستند که اگر از مسیر خارج شوند، ممکن است منجر به ایجاد بسیاری از بیماری‌ها و اختلالات از جمله سرطان شوند. با این حال، با وجود دانش در حال ظهور در مورد نقش METTLها در بیماری، نقش سایر اعضای خانواده METTL در توسعه سرطان تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است [۵۶]. در این مطالعه به بررسی جهش‌های ژنتیکی ۳ ژن منتخب از این خانواده شامل METTL7A, METTL5 و METTL7B که تغییرات بیانی بالایی در سرطان‌های گوارشی نشان دادند، پرداخته شد.

جهش‌های ژنی مختلفی در پاتوژنز سرطان نقش دارند. این جهش‌های ژنی منجر به تکثیر غیرطبیعی سلول می‌شوند. اختلالات ژنتیکی ناشی از وراثت یا عوامل ارثی نقش اساسی در افزایش رشد سلولی دارند [۳۸]. جهش هایی که در ژن‌های حیاتی ایجاد می‌شوند بر تکثیر، تمایز و مرگ سلولی تأثیر می‌گذارند. شناسایی ژن‌های جهش یافته که به طور علّی در انکوژنز نقش دارند، جنبه مهمی از کشف هدف تشخیص و درمان است [۲۸]. جهش‌های ژنی که معمولاً در سلول‌های تومور مشاهده می‌شوند، یکی از دلایل اصلی شکست درمان شیمی‌درمانی در نظر گرفته می‌شوند [۵۷, ۵۸]. این جهش ها از عوامل اصلی دخیل در بروز تومور است و ممکن است منجر به فعال شدن پروتوآنکوژن‌ها یا از بین رفتن ژن‌های سرکوبگر تومور شود. علاوه بر این، شواهد نشان داده که تغییرات ژنتیکی با تومورزایی مرتبط است [۵۹-۶۲].

جهش‌های از دست دادن عملکرد در سرکوب‌کننده‌های تومور مانند p53 [۶۳, ۶۴] یا جهش‌های با عملکرد افزایشی در انکوژن‌هایی مانند BRAF [۶۵] می‌توانند نقش‌های تقویت‌کننده‌ایی در انکوژن داشته باشند. شناسایی جهش‌هایی که عمدتاً در سرطان رخ می‌دهند باید به گسترش مجموعه سرکوب‌کننده‌های تومور و انکوژن‌ها کمک کند، که اغلب برای درمان سرطان هدف قرار می‌گیرند. علاوه بر این، آگاهی از جهش‌های ایجادکننده سرطان، تشخیص زودهنگام را تسهیل می‌کند و به شناسایی گروه‌هایی از بیمارانی که به درمان سرطان خاصی پاسخ بهتری می‌دهند کمک می‌نماید. جهش‌های سوماتیک، بی‌ثباتی ژنومی و الگوهای بیان ژن تغییر یافته، همگی راه‌های ممکنی را برای تشخیص سرطان از سلول‌های طبیعی فراهم می‌کنند، و چنین تمایزاتی می‌تواند به توسعه درمان‌هایی کمک کند که به طور خاص سلول‌های سرطانی را هدف قرار می‌دهند [۲۸].

در دسترس بودن پروفایل‌های ژنومی، ترانسکریپتومی و پروتئومی در طیف وسیعی از سرطان‌ها از پروژه‌های TCGA (اطلس ژنوم سرطان) و CPTAC (کنسرسیوم بالینی آنالیز تومور پروتئومی)، فرصتی بی‌سابقه برای بررسی تغییرات ژنتیکی و پروتئومی METTL های مرتبط با پیش‌آگهی بالینی و اهمیت عملکردی آن‌ها در سرطان را در عمق زیاد فراهم می‌کنند [۴۳].

در این مطالعه برای بررسی جهش‌ها و فراوانی آنها از روش‌های مبتنی بر بیوانفورماتیک استفاده شده است. مطالعات

اندکی به بررسی جهش‌های ژنتیکی در ژن‌های خانواده METTL پرداخته اند. در مطالعه Campeanu و همکاران، با این فرض که METTL ها با تغییرات ژنتیکی مکرر ممکن است نقش مهمی در پیشرفت سرطان ایفا کنند و می‌توانند به عنوان اهداف درمانی جدید برای درمان سرطان عمل کنند، از یک رویکرد بی‌طرفانه برای بررسی تغییرات ژنتیکی و ترانسکریپتومی ۳۴ عضو خانواده METTL در مجموعه داده‌های آزمایشگاهی و بالینی متعدد استفاده شد. برای شناسایی تغییرات ژنومی جدید METTL ها در سرطان انسانی، تغییرات کپی نامبر سوماتیک (CNA) و پروفایل جهش آنها را در بیش از ۱۰ هزار نمونه توموری موجود در پایگاه داده TCGA در ۳۲ نوع تومور تعیین کردند. داده های CNA و جهش ۱۰۷۱۲ نمونه از اطلس پان کنسر TCGA از cBioPortal14 به دست آمد. کپی‌نامبر METTL توسط الگوریتم GISTIC (شناسایی ژنومی اهداف مهم در سرطان) تولید شد. گروه TCGA Pan-Cancer نشان داد که ۶ ژن METTL1، METTL11B، EEF1AKNMT، METTL18، (METTL21B) EEF1AKMT3، RRNAD1 (METTL25B) تشدید ژنی بالای ۲٪ داشته، هیچ ژنی حذف هموزیگوت یا جهش سوماتیک بالای ۲ درصد را در گروه پان کنسر TCGA نشان نداده است. جهش یافته ترین ژن METTL EEF1AKNMT بود که دارای ۱۲۹ جهش شامل ۱۱۱ جهش نادرست، ۱۳ جهش کوتاه شدگی، ۳ جهش اسپلایس و ۲ جهش ادغامی بود [۴۳].

در مطالعه حاضر، به منظور بررسی جهش‌های رخ داده در ژن‌های کاندید، از داده‌های DNA-Seq پایگاه TCGA استفاده شد و سپس طبقه بندی واریانت، نوع واریانت و کلاس SNP برای هر سرطان انجام شد. در مجموع ۲۷ جهش شناسایی شد که شامل ۸ جهش در ژن METTL5، ۱۱ جهش در ژن METTL7A و ۸ جهش در ژن METTL7B می‌باشد. ژن‌های METTL7A, METTL5 و METTL7B در سرطان‌های کولورکتال و معده بیشترین مقدار جهش شامل ۱۲ جهش در سرطان کلورکتال و ۱۰ جهش در سرطان معده را نشان دادند. اگرچه در سرطان‌های مری و کبد و پانکراس نیز جهش در ژن‌های مورد نظر گزارش شده است که به ترتیب شامل ۳، ۱ و ۱ جهش در سرطان‌های مری، کبد و پانکراس می‌شود. در طبقه‌بندی جهش‌ها از مجموع ۲۷ جهش، ۱۳ جهش بد معنی، ۶ جهش خاموش، ۴ جهش در ناحیه 5'UTR، ۱ جهش در اینترون، ۱ جهش در اسپلایس سایت، ۱ جهش تغییر چهارچوب از نوع حذف و ۱ جهش بی معنی می‌باشند.

تمام جهش‌ها به جز ۳ مورد حذف، از نوع SNP بودند. در واقع، بر اساس نتایج ما، فراوانی جهش‌های SNP، در ژن‌های کاندید نسبت به سایر جهش‌های گزارش شده، بیشتر است. در مقایسه با جهش‌های نقطه‌ای سوماتیک، پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) فراوان‌تر بوده، از نظر ژنتیکی پایدارتر هستند و اغلب هیچ اثر مضری ایجاد نمی‌کنند. با پیوند دادن اطلاعات مربوط به منبع بافت، ژن و توالی با هم، EST ها فرصت هایی را برای تشخیص بیوانفورماتیکی SNP ها فراهم می‌کنند [۲۸]. الاین‌های توالی بین EESTها و ژن‌های مرجع اغلب برای تشخیص اولیه SNP ها استفاده می‌شود [۶۶] و نزدیک به ۳ میلیون SNP در پایگاه داده dbSNP NCBI ذخیره شده است [۶۷].

نتیجه‌گیری

طی مطالعه حاضر، جهش‌های SNP، و جهش‌های نادرست بیشترین فراوانی را در ژن‌های METTL7A, METTL5 و METTL7B نسبت به سایر جهش‌های گزارش شده دارند. شایان ذکر است که اگرچه تشخیص انواع جهش‌های ژنی با روش‌های بیوانفورماتیکی نویدبخش است، اما مشمول محدودیت‌های یکسانی در تمام رویکردهای بیوانفورماتیکی است، که نتایج نیاز به اعتبارسنجی تجربی دارند. با این وجود، ماهیت ارزشمند غربالگری in silico یک گام اولیه ارزشمند در یافتن ژن‌های جهش‌یافته‌ای است که به طور علّی در سرطان نقش دارند.

تشکر و قدردانی: از همه اساتیدی که در غنای مطالب حاضر کمک کردند، نهایت تشکر و قدردانی به عمل می آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013; 63(1):11-30. doi:10.3322/caac.21166 PMid:23335087
2. Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. Br J Cancer. 2013; 108(3):479-85. doi:10.1038/bjc.2012.581 PMid:23299535 PMCid:PMC3593543
3. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. Nature. 2013; 501(7467):328-37. doi:10.1038/nature12624 PMid:24048065 PMCid:PMC4521623
4. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global cancer observatory: cancer today. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 2021.
5. Aizawa K, Liu C, Tang S, Veeramachaneni S, Hu KQ, Smith DE, Wang XD. Tobacco carcinogen induces both lung cancer and non-alcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinomas in ferrets which can be attenuated by lycopene supplementation. Int J Cancer. 2016; 139(5):1171-81. doi:10.1002/ijc.30161 PMid:27116542 PMCid:PMC5085066
6. Poon SL, McPherson JR, Tan P, Teh BT, Rozen SG.

Mutation signatures of carcinogen exposure: genome-wide detection and new opportunities for cancer prevention. Genome Med. 2014; 6:1-14. doi:10.1186/gm541 PMid:25031618 PMCid:PMC4062065
7. Trafialek J ,Kolanowski W. Dietary exposure to meat-related carcinogenic substances: is there a way to estimate the risk? International journal of food sciences and nutrition. 2014; 65(6):774-80. doi:10.3109/09637486.2014.917146 PMid:24828131
8. Cumberbatch MG, Cox A, Teare D, Catto JW. Contemporary occupational carcinogen exposure and bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA oncology. 2015; 1(9):1282-90. doi:10.1001/jamaoncol.2015.3209 PMid:26448641
9. Antwi SO, Eckert EC, Sabaque CV, Leof ER, Hawthorne KM, Bamlet WR, Chaffee KG, Oberg AL, Petersen GM. Exposure to environmental chemicals and heavy metals, and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control. 2015; 26:1583-91. doi:10.1007/s10552-015-0652-y PMid:26293241 PMCid:PMC4624268
10. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. Int J Cancer. 2006; 118(12):3030-44. doi:10.1002/ijc.21731 PMid:16404738
11. Seto M, Honma K, Nakagawa M. Diversity of genome profiles in malignant lymphoma. Cancer Sci. 2010; 101(3):573-78. doi:10.1111/j.1349-7006.2009.01452.x PMid:20070305 PMCid:PMC11159680
12. Cigudosa JC, Parsa NZ, Louie DC, Filippa DA, Jhanwar SC, Johansson B, et al. Cytogenetic analysis of 363 consecutively ascertained diffuse large B-cell lymphomas. Genes Chromosomes Cancer. 1999; 25(2):123-33. doi:10.1002/(SICI)1098-2264(199906)25:2<123::AID-GCC8>3.0.CO;2-4
13. Shtivelman E, Lifshitz B, Gale RP, Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. Nature. 1985; 315(6020):550-54. doi:10.1038/315550a0 PMid:2989692
14. Matlashewski G, Lamb P, Pim D, Peacock J, Crawford L, Benchimol S. Isolation and characterization of a human p53 cDNA clone: expression of the human p53 gene. EMBO J. 1984; 3(13):3257-62. doi:10.1002/j.1460-2075.1984.tb02287.x PMid:6396087 PMCid:PMC557846
15. Wei Q, Li L, Chen DJ. DNA repair, genetic instability, and cancer: World scientific; 2007. doi:10.1142/6228
16. lvarez-Buylla ER, Chaos Á, Aldana M, Benítez M, Cortes-Poza Y, Espinosa-Soto C, Hartasánchez DA, Lotto RB, Malkin D, Escalera Santos GJ. Floral morphogenesis: stochastic explorations of a gene network epigenetic landscape. PLoS One. 2008; 3(11):e3626. doi:10.1371/journal.pone.0003626 PMid:18978941 PMCid:PMC2572848
17. Portela A, Esteller M. Epigenetic modifications and human disease. Nat Biotechnol. 2010; 28(10):1057-68. doi:10.1038/nbt.1685 PMid:20944598
18. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. Carcinogenesis. 2010; 31(1):27-36. doi:10.1093/carcin/bgp220 PMid:19752007 PMCid:PMC2802667
19. Ignatova VV, Jansen PW, Baltissen MP, Vermeulen M, Schneider R. The interactome of a family of potential methyltransferases in HeLa cells. Sci Rep. 2019; 9(1):6584. doi:10.1038/s41598-019-43010-2 PMid:31036863 PMCid:PMC6488577
20. Ying X, Liu B, Yuan Z, Huang Y, Chen C, Jiang X, et al. METTL1-m7G-EGFR/EFEMP1 axis promotes the bladder cancer development. Clin Translational Med. 2021; 11(12):e675. doi:10.1002/ctm2.675 PMid:34936728 PMCid:PMC8694502
21. Chen Z, Zhu W, Zhu S, Sun K, Liao J, Liu H, et al. METTL1 promotes hepatocarcinogenesis via m7G tRNA modification-dependent translation control. Clin Translational Med. 2021; 11(12):e661. doi:10.1002/ctm2.661 PMid:34898034 PMCid:PMC8666584
22. Liao J, Yi Y, Yue X, Wu X, Zhu M, Chen Y, et al. Methyltransferase 1 is required for nonhomologous end-joining repair and renders hepatocellular carcinoma resistant to radiotherapy. Hepatology. 2023; 77(6):1896-910. doi:10.1002/hep.32615 PMid:35698894
23. Orellana EA, Liu Q, Yankova E, Pirouz M, De Braekeleer E, Zhang W, Lim J, Aspris D, Sendinc E, Garyfallos DA. METTL1-mediated m7G modification of Arg-TCT tRNA drives oncogenic transformation. Mol Cell. 2021; 81(16):3323 doi:10.1016/j.molcel.2021.06.031 PMid:34352207 PMCid:PMC8380730
24. Dai Z, Liu H, Liao J, Huang C, Ren X, Zhu W, et al. N7-Methylguanosine tRNA modification enhances oncogenic mRNA translation and promotes intrahepatic cholangiocarcinoma progression. Mol Cell. 2021; 81(16): 3339-55. e8. doi:10.1016/j.molcel.2021.07.003 PMid:34352206
25. Zeng C, Huang W, Li Y, Weng H. Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting. J Hematol Oncol. 2020; 13(1):1-15. doi:10.1186/s13045-020-00951-w PMid:32854717 PMCid:PMC7457244
26. He J, Zhou M, Yin J, Wan J, Chu J, Jia J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m6A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration. Mol Ther. 2021; 29(5):1821-37. doi:10.1016/j.ymthe.2021.01.019 PMid:33484966 PMCid:PMC8116572
27. Liu J, Eckert MA, Harada BT, Liu SM, Lu Z, Yu K, et al. m6A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer. Nat Cell Biol. 2018; 20(9):1074-83. doi:10.1038/s41556-018-0174-4 PMid:30154548 PMCid:PMC6245953
28. Desany B, Zhang Z. Bioinformatics and cancer target discovery. Drug Discov Today. 2004; 9(18):795-802. doi:10.1016/S1359-6446(04)03224-6 PMid:15364067
29. George Priya Doss C, Nagasundaram N, Chakraborty C, Chen L, Zhu H. Extrapolating the effect of deleterious nsSNPs in the binding adaptability of flavopiridol with CDK7 protein: a molecular dynamics approach. Human Genomics. 2013; 7(1):1-15. doi:10.1186/1479-7364-7-10 PMid:23561625 PMCid:PMC3726351
30. Ng PC, Henikoff S. Predicting the effects of amino acid substitutions on protein function. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2006; 7:61-80. doi:10.1146/annurev.genom.7.080505.115630 PMid:16824020
31. Wong JM, Eirin-Lopez JM. Evolution of methyltransferase-like (METTL) proteins in metazoa: a complex gene family involved in epitranscriptomic regulation and other epigenetic processes .Mol Biol Evol. 2021; 38(12):5309-27. doi:10.1093/molbev/msab267 PMid:34480573 PMCid:PMC8662637
32. Colaprico A, Silva TC, Olsen C, Garofano L, Cava C, Garolini D, et al. TCGAbiolinks: an R/Bioconductor package for integrative analysis of TCGA data. Nucleic Acids Res. 2016; 44(8):e71-e71doi:10.1093/nar/gkv1507 PMid:26704973 PMCid:PMC4856967
33. Law CW, Alhamdoosh M, Su S, Smyth GK, Ritchie M. RNA-seq analysis is easy as 1-2-3 with limma, Glimma and edgeR. F1000Res. 2016; 5. doi:10.12688/f1000research.9005.2 PMCid:PMC4937821
34. Kassambara A, Kosinski M, Biecek P, Fabian S. Package 'survminer'. Drawing Survival Curves using 'ggplot2'(R package version 03 1). 2017:1-67. doi:10.32614/CRAN.package.survminer
35. Mayakonda A, Lin D-C, Assenov Y, Plass C, Koeffler HP. Maftools: efficient and comprehensive analysis of somatic variants in cancer. Genome Res. 2018; 28(11):1747-56. doi:10.1101/gr.239244.118 PMid:30341162 PMCid:PMC6211645
36. Yang Y, Bedford MT. Protein arginine methyltransferases and cancer. Nat Rev Cancer. 2013; 13(1):37-50. doi:10.1038/nrc3409 PMid:23235912
37. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. Global cancer Observatory: cancer today. Lyon, France: international agency for research on cancer. 2018.

38. Hassanpour SH, Dehghani M. Review of cancer from perspective of molecular. J Cancer Res Practice. 2017; 4(4):127-29. doi:10.1016/j.jcrpr.2017.07.001
39. Yang Z, Wang D, Zhang C, Liu H, Hao M, Kan S, et al. The applications of gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of gastrointestinal cancer. Front Oncol. 2022; 11:5855. doi:10.3389/fonc.2021.819329 PMid:35127533 PMCid:PMC8807688
40. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. Gastroenterology. 2020; 159(1):335-49. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.068 PMid:32247694 PMCid:PMC8630546
41. Pan F, Chen T, Sun X, Li K, Jiang X, Försti A, Zhu Y, Lai M. Prognosis prediction of colorectal cancer using gene expression profiles. Front Oncol. 2019; 9:252. doi:10.3389/fonc.2019.00252 PMid:31024853 PMCid:PMC6465763
42. Duffy MJ. Tumor markers in clinical practice: a review focusing on common solid cancers. Med Princ Pract. 2012; 22(1):4-11. doi:10.1159/000338393 PMid:22584792 PMCid:PMC5586699
43. Campeanu I, Jiang Y, Liu L, Pilecki M, Najor A, Cobani E, et al. Multi-omics integration of methyltransferase-like protein family reveals clinical outcomes and functional signatures in human cancer. Sci Rep. 2021; 11(1):14784. doi:10.1038/s41598-021-94019-5 PMid:34285249 PMCid:PMC8292347
44. Wang Z, He J, Bach DH, Huang Y-h, Li Z, Liu H, et al. Induction of m 6 A methylation in adipocyte exosomal LncRNAs mediates myeloma drug resistance. J Exp Clin Cancer Res. 2022; 41:1-18 doi:10.1186/s13046-021-02209-w
45. Lee E, Kim JY, Kim TK, Park SY, Im GI. Methyltransferase-like protein 7A (METTL7A) promotes cell survival and osteogenic differentiation under metabolic stress. Cell Death Discovery. 2021; 7(1):154. doi:10.1038/s41420-021-00555-4 PMid:34226523 PMCid:PMC8257615
46. Delaunay S, Frye M. RNA modifications regulating cell fate in cancer. Nat Cell Biol. 2019; 21(5):552-59. doi:10.1038/s41556-019-0319-0 PMid:31048770
47. Barbieri I, Kouzarides T. Role of RNA modifications in cancer. Nat Rev Cancer. 2020; 20(6):303-22. doi:10.1038/s41568-020-0253-2 PMid:32300195
48. Okamoto M, Fujiwara M, Hori M, Okada K, Yazama F, Konishi H, et al. tRNA modifying enzymes, NSUN2 and METTL1, determine sensitivity to 5-fluorouracil in HeLa cells. PLoS Genet. 2014; 10(9):e1004639. doi:10.1371/journal.pgen.1004639 PMid:25233213 PMCid:PMC4169382
49. Tian QH, Zhang MF, Zeng JS, Luo RG, Wen Y, Chen J, et al. METTL1 overexpression is correlated with poor prognosis and promotes hepatocellular carcinoma via PTEN. J Mol Med. 2019; 97:1535-45. doi:10.1007/s00109-019-01830-9 PMid:31463732
50. Wang P, Doxtader KA, Nam Y. Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases. Mol Cell. 2016; 63(2):306-17. doi:10.1016/j.molcel.2016.05.041 PMid:27373337 PMCid:PMC4958592
51. Deng X, Su R, Feng X, Wei M, Chen J. Role of N6-methyladenosine modification in cancer. Curr Opin Genet Dev. 2018; 48:1-7. doi:10.1016/j.gde.2017.10.005 PMid:29040886 PMCid:PMC5869081
52. Liu S, Hausmann S, Carlson SM, Fuentes ME, Francis JW, Pillai R, et al. METTL13 methylation of eEF1A increases translational output to promote tumorigenesis. Cell. 2019; 176(3):491-504. e21. doi:10.1016/j.cell.2018.11.038 PMid:30612740 PMCid:PMC6499081
53. Małecki JM, Odonohue MF, Kim Y, Jakobsson ME, Gessa L, Pinto R, et al. Human METTL18 is a histidine-specific methyltransferase that targets RPL3 and affects ribosome biogenesis and function. Nucleic Acids Res. 2021; 49(6):3185-203. doi:10.1093/nar/gkab088 PMid:33693809 PMCid:PMC8034639
54. Richard EM, Polla DL, Assir MZ, Contreras M, Shahzad M, Khan AA, et al. Bi-allelic variants in METTL5 cause autosomal-recessive intellectual disability and microcephaly. Am J Human Genetics. 2019; 105(4):869-78. doi:10.1016/j.ajhg.2019.09.007 PMid:31564433 PMCid:PMC6817559
55. Mariasina SS, Chang CF, Petrova OA, Efimov SV, Klochkov VV, Kechko OI, et al. Williams-Beuren syndrome-related methyltransferase WBSCR27: cofactor binding and cleavage. FEBS J. 2020; 287(24):5375-93. doi:10.1111/febs.15320 PMid:32255258
56. Liu D, Li W, Zhong F, Yin J, Zhou W, Li S, et al. METTL7B is required for cancer cell proliferation and tumorigenesis in non-small cell lung cancer. Front Pharmacol. 2020; 11:178. doi:10.3389/fphar.2020.00178 PMid:32180726 PMCid:PMC7059849
57. Duesberg P, Stindl R, Hehlmann R. Explaining the high mutation rates of cancer cells to drug and multidrug resistance by chromosome reassortments that are catalyzed by aneuploidy. Proceedings National Academy Sci. 2000; 97(26):14295-300. doi:10.1073/pnas.97.26.14295 PMid:11121035 PMCid:PMC18912
58. Duesberg P, Stindl R, Hehlmann R. Origin of multidrug resistance in cells with and without multidrug resistance genes: chromosome reassortments catalyzed by aneuploidy. Proceedings National Academy Sci. 2001; 98(20): 11283-88. doi:10.1073/pnas.201398998 PMid:11553793 PMCid:PMC58721
59. Rozalski R, Gackowski D, Siomek-Gorecka A, Banaszkiewicz Z, Olinski R. Urinary measurement of epigenetic DNA modifications: A non-invasive assessment of the whole-body epigenetic status in healthy subjects and colorectal cancer patients. ChemistryOpen. 2016; 5(6):550-53. doi:10.1002/open.201600103 PMid:28032024 PMCid:PMC5167278
60. Shakeri H, Fakhrjou A, Nikanfar A, Mohaddes-Ardebili SM. Methylation Analysis of BRCA1 and APC in Breast Cancer and It's Relationship to Clinicopathological Features. Clin Laboratory. 2016; 62(12):2333-37. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160418 PMid:28164568
61. Peng D, Zhang H, Sun G. The relationship between P16 gene promoter methylation and gastric cancer: a meta-analysis based on Chinese patients. J Cancer Res Ther. 2014; 10(Suppl 4):C292-C95. doi:10.4103/0973-1482.151535 PMid:25693938
62. Stephen JK, Chen KM, Merritt J, Chitale D, Divine G, Worsham MJ. Methylation markers for early detection and differentiation of follicular thyroid cancer subtypes. Cancer Clin Oncol. 2015; 4(2):1. doi:10.5539/cco.v4n2p1 PMid:27158284 PMCid:PMC4859763
63. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. Nature. 1991; 351(6326):453-56. doi:10.1038/351453a0 PMid:2046748
64. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. Science. 1991; 253(5015):49-53. doi:10.1126/science.1905840 PMid:1905840
65. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature. 2002; 417(6892):949-54. doi:10.1038/nature00766 PMid:12068308
66. Brett D, Lehmann G, Hanke J, Gross S, Reich J, Bork P. EST analysis online: WWW tools for detection of SNPs and alternative splice forms. Trends Genet. 2000; 16(9): 416-8. doi:10.1016/S0168-9525(00)02089-8 PMid:10973071
67. Sherry ST, Ward M-H, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, Sirotkin K. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. Nucleic Acids Res. 2001; 29(1):308-11. doi:10.1093/nar/29.1.308 PMid:11125122 PMCid:PMC29783

How to Cite this Article:
Heydari S, Peymani M, Hashemi M, Ghaedi K, Entezari M. Identification of common mutations and their frequency in METTL5, METTL7A, and METTL7B genes in gastrointestinal cancers based on in silico data. Feyz Med Sci J 2024; 28 (3) :307-316. doi: 10.48307/FMSJ.2024.28.3.307