

Transcriptome Analysis of miRNA-lncRNA Interaction with Ferroptosis-related Gene ALOX15 and Pathway-related Analysis in Lung Adenocarcinoma

Lin DU, Feng CHEN, Yijun XU, Yuqi CAO, Xianghui CHU & Daqiang SUN *

*Department of Thoracic Surgery, Tianjin Chest Hospital,
Tianjin, 300222, China.*

SUMMARY. Lung adenocarcinoma (LUAD) is one of the most common malignancies. The objective of our study was to investigate exosomal RNAs profiling and their related networks by analyzing gene expression microarrays and assessing potential prognostic biomarkers in LUAD. We downloaded the RNAseq and miRNA seq data of LUAD patients from The Cancer Genome Atlas (TCGA) data portal. The ferroptosis-related genes (FRGs) were collected from Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). Next, after univariate Cox regression and Kaplan–Meier survival analysis, we contained one FRGs, namely ALOX15. miRNAs were predicted by miRWalk. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) were performed to identify the biological processes and functions. A total of 34 ferroptosis-related differentially expressed genes (DEGs) were identified between LUAD and normal tissues from TCGA database. 5 potential prognostic genes were obtained for Cox regression analysis. Kaplan–Meier analysis showed that ALOX15 is significantly related to the overall survival (OS) of LUAD patients. Based on miRWalk tool, we screened hsa-miR-4476 binds to ALOX15. Finally, we established a lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA network, comprising three lncRNAs, hsa-miR-4476 and ALOX15. Subsequently, GO and KEGG functional analyses suggested that target genes were significantly enriched in histone modification, postsynaptic specialization, GTPase regulator activity, calcium signaling pathway. We also found that ALOX15 had a positive correlation with ACSL5, LPCAT3, MAP1LC3B, SLC11A2, TFRC, separately. These screened candidate genes and pathways disclose potential molecular mechanisms in the progression of ferroptosis in the development of LUAD. Ultimately, we proposed a novel lncRNA-hsa-miR-4476-ALOX15 ceRNA network that helps to fully explore a potential molecular mechanism contributing to tumor generation and treatment of LUAD.

RESUMEN. El adenocarcinoma de pulmón (LUAD) es una de las neoplasias malignas más comunes. El objetivo de nuestro estudio fue investigar los perfiles de ARN exosomales y sus redes relacionadas mediante el análisis de micromatrices de expresión génica y la evaluación de posibles biomarcadores de pronóstico en LUAD. Descargamos los datos de RNAseq y miRNA seq de pacientes con LUAD del portal de datos The Cancer Genome Atlas (TCGA). Los genes relacionados con la ferroptosis (FRG) se obtuvieron del análisis de enriquecimiento de conjuntos de genes (GSEA). A continuación, después de la regresión de Cox univariada y el análisis de supervivencia de Kaplan–Meier, conteníamos un FRG, a saber, ALOX15. Los miARN fueron predichos por miRWalk. Se realizaron Gene Ontology (GO) y Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) para identificar los procesos y funciones biológicos. Se identificaron un total de 34 genes expresados diferencialmente (DEG) relacionados con la ferroptosis entre LUAD y tejidos normales de la base de datos TCGA. Se obtuvieron 5 genes potenciales de pronóstico para el análisis de regresión de Cox. El análisis de Kaplan–Meier mostró que ALOX15 está significativamente relacionado con la supervivencia general (SG) de los pacientes con LUAD. Según el peaje de miRWalk, analizamos que hsa-miR-4476 se vincula a ALOX15. Finalmente, establecimos una red de ARNc de lncRNA-miRNA-mRNA, que comprende tres lncRNA, hsa-miR-4476 y ALOX15. Posteriormente, los análisis funcionales de GO y KEGG sugirieron que los genes diana estaban significativamente enriquecidos en la modificación de histonas, la especialización postsináptica, la actividad reguladora de la GTPasa y la vía de señalización del calcio. También encontramos que ALOX15 tenía una correlación positiva con ACSL5, LPCAT3, MAP1LC3B, SLC11A2, TFRC, por separado. Estos genes y vías candidatos seleccionados revelan posibles mecanismos moleculares en la progresión de la ferroptosis en el desarrollo de LUAD. En última instancia, propusimos una nueva red de ARNc lncRNA-hsa-miR-4476-ALOX15 que ayuda a explorar completamente un mecanismo molecular potencial que contribuye a la generación de tumores y al tratamiento de LUAD.

KEY WORDS: ALOX15, ferroptosis, lung adenocarcinoma, transcriptome analysis.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* Daqiangsun4498@hotmail.com