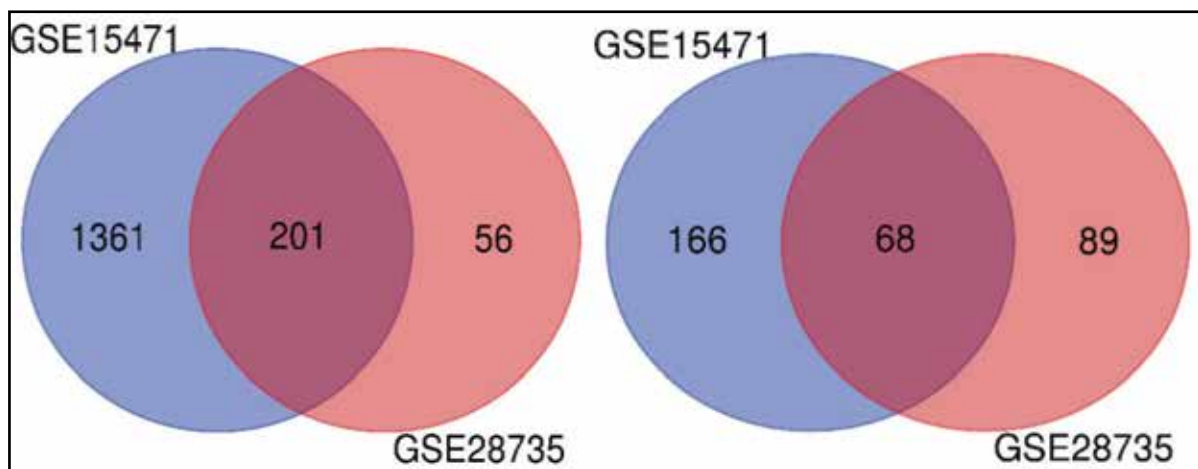


تهمینه مهرابی^۱، طاهره ناجی^۲
 ۱. کارشناسی ارشد گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران
 ۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران

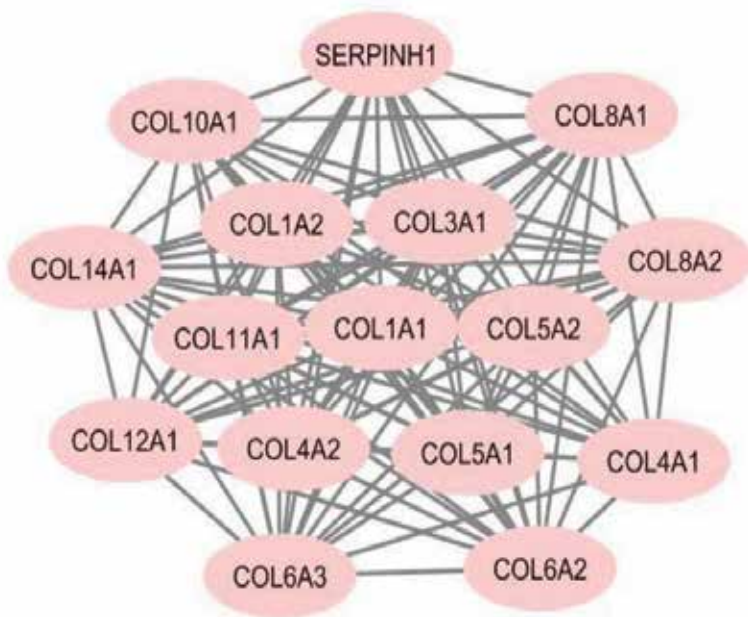
شناسایی ژن هاب و مسیرها در آدنوکارسینوم مجرای پانکراس بر اساس آنالیز بیوانفورماتیک

اطلاعات در مورد مکانیسم های مولکولی که باعث ایجاد و پیشرفت سرطان پانکراس می شوند که امکان بهبود درمان های دقیق را فراهم می کند، بنابراین، کسب اطلاعات در مورد مکانیسم های مولکولی سرطان لوزالمعده می تواند مبنای موثری برای پیشگیری، تشخیص و درمان زودهنگام باشد. پایگاه داده GEO یکی از انواع پایگاه های اطلاعاتی بیوانفورماتیک برای ارائه داده کاوی برای پروفایل های بیان ژن سرطان است. در این مطالعه، از ۲ مجموعه داده آدنوکارسینوم مجرای پانکراس از پایگاه داده GEO با مقایسه بیان ژن بین نمونه های آدنوکارسینوم مجرای پانکراس و نمونه های نرمال جفت شده، ژن های بیان شده (DEGs) غربال شده است. سپس، انجام حاشیه نویسی عملکرد و آنالیز مسیر سیگنال ژن های بیان شده (DEGs) با استفاده از هستی شناسی ژن (GO) و تجزیه و تحلیل غنی سازی مسیر سیگنال KEGG

آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC) یکی از تومورهای کشنده است. سرطان لوزالمعده به سختی قابل تشخیص است و میانگین زمان بقای آن ۳ تا ۶ ماه و نرخ بقای ۵ ساله کمتر از ۵ درصد است (۱). شایع ترین نوع سرطان پانکراس، آدنوکارسینوم مجرای پانکراس (PDAC) است، که حدود ۹۰ درصد از موارد سرطان پانکراس را تشکیل می دهد. اگرچه مطالعات متعددی بر پاتوژنز و پیشرفت سرطان لوزالمعده متمرکز شده است، علت و مکانیسم های مولکولی سرطان لوزالمعده همچنان نامشخص است (۱). بررسی ها نشان داده است که بسیاری از بیومارکرهای مولکولی بیوشیمیایی در بروز و توسعه تومورها نقش دارند، و می توان از آنها برای غربالگری زودهنگام تومورها استفاده کرد. با این حال، بسیاری از بیومارکرها در انواع مختلف تومورها به شدت بیان می شوند و ویژگی خوبی ندارند. به دلیل فقدان



شکل ۱: نمودار ون تمام ژن های غربال شده. نمودار ون نشان می دهد، ژن های مشترک با ریزآرایه های GSE15471 و GSE28735. در مجموع ۲۰۱ افزایش بیان یافته و ۶۸ کاهش بیان یافته شناسایی شد.



شکل ۲. ساخت شبکه PPI، تجزیه و تحلیل ماژول بر اساس نرم افزار Cytoscape.

در پژوهش های گارسیا-پراویا و همکاران، بیان COL11A1 در نمونه های آدنوکارسینوم مجرای پانکراس در مقایسه با بافت های پانکراتیت طبیعی و مزمن به طور قابل توجهی افزایش یافته است. آنها همچنین خاطرنشان کردند که proCOL11A1 ممکن است یک نشانگر جدید قدرتمند برای تشخیص (۲) باشد. آرافت و همکاران ثابت کرد که بافت های آدنوکارسینوم مجرای پانکراس سطح پروتئین COL6A3 را در مقایسه با بافت های مجاور جفت شده به طور قابل توجهی افزایش داده اند، و به نظر می رسد که وجود ایزوفرم COL6A3 و سطوح پروتئین بالا با مرحله تومور مرتبط استرسی های نشان داده است که APOL1 قبلاً یک بیومارکر مؤثر برای آدنوکارسینوم مجرای پانکراس گزارش شده است (۳). FBN1 (فیبرین ۱) و FN1 (فیبرونکتین ۱) نیز ECM هستند، مطالعه ای که FBN1 و PDAC را بررسی می کند نادر است، تنها در یکی اشاره شده که در فرآیند پیشرفت جزایر پانکراس به رگ زایی تا انسولینوم، FN1 و FBN1 به میزان قابل توجهی بیشتر یافت شده است (۴). هو و همکاران ۲۵ نامزد بیومارکر پروتئینی را برای پیش آگهی آدنوکارسینوم مجرای پانکراس تأیید کردند، و آنها بیان کردند که FN1 تنظیم شده ممکن است بقای ضعیف را پیش بینی کند (۵). ITGA3 و ITGA2

انجام شد. پایگاه داده DAVID مطالعه مکانیسم مهم دخیل در این نوع سرطان را بیان می کند. در مجموع، ۸۴ نمونه آدنوکارسینوم مجرای پانکراس و ۸۴ نمونه طبیعی همسان از ۲ مجموعه داده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. بر اساس تجزیه و تحلیل GEO2R، و با دو معیار $\log_2FC > 1$ و $adj. p < 0.05$ ، ۲۵۷۸ ژن های افزایش بیان یافته متفاوت و ۵۲۰ ژن های کاهش بیان یافته متفاوت در بافت های آدنوکارسینوم مجرای پانکراس در مقایسه با بافت های نرمال غربالگری شدند. در مجموع ۲۶۹ ژن از هر دو مجموعه داده جمع آوری شد. شامل ۲۰۱ ژن افزایش بیان یافته (شکل ۱) و ۶۸ ژن کاهش بیان یافته

است (شکل ۱). نتایج تجزیه و تحلیل GO نشان داد که برای فرآیند بیولوژیکی ژن های افزایش بیان یافته اند به طور قابل توجهی در مسیر های چسبندگی سلولی، سازمان ماتریکس خارج سلولی، فرآیند کاتابولیک کلاژن بیان شده بودند. ژن های کاهش بیان یافته عمدتاً در مسیرهای پروتئولیز، فرآیند متابولیک گونه های اکسیژن فعال، فرآیند کاتابولیک پپتیدی بیان شده بودند.

عملکرد مولکولی ژن های افزایش بیان یافته در مسیرهای اتصال یون کلسیم، فعالیت اندوپیتیداز نوع سرین، اتصال به اینتگرین بیان شده اند و ژن های کاهش بیان یافته در مسیر های اتصال یون کلسیم، فعالیت اندوپیتیداز نوع سرین، فعالیت ایزومراز دی سولفید پروتئین بیان شده اند. تجزیه و تحلیل مسیرهای سلولی نشان داد که ژن های افزایش بیان یافته در مسیرهای غشای پلاسمایی، آگزوزوم خارج سلولی، ناحیه خارج سلولی و ژن های کاهش بیان یافته در مسیرهای آگزوزوم خارج سلولی، غشای پلازما، فضای خارج سلولی متمرکز هستند. غنی ترین مسیرهای ژن های افزایش بیان یافته و ژن های کاهش بیان یافته که با تجزیه و تحلیل KEGG شناسایی شده اند. ژن های افزایش بیان یافته در مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt، چسبندگی کانونی، تعامل گیرنده ECM غنی شده اند، در حالی که ژن های کاهش بیان یافته در ترشح پانکراس، هضم و جذب پروتئین، کمپلمان و آبشارهای انعقادی غنی می شوند.

etry-based pipeline. Br. J. Cancer 12) 117), 1846–1854. 10.1038/bjc.2017.365 Liu X., Zheng W., Wang W., Shen H., Liu L., Lou W. (2017). A new panel of pancreatic cancer biomarkers discovered using a mass spectrometry-based pipeline. Br. J. Cancer 12) 117), 1846–1854. 10.1038/bjc.2017.365.

4 Hu D, Ansari D, Pawlowski K, Zhou Q, Sator A, Welinder C, Kristl T, Bauden M, Rezeli M, Jiang Y, Marko-Varga G (2018) Proteomic analyses identify prognostic biomarkers for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncotarget* 9:9789–9807.

5 - Naba A, Clauser KR, Mani DR, Carr SA, Hynes RO (2017) Quantitative proteomic profiling of the extracellular matrix of pancreatic islets during the angiogenic switch and insulinoma progression. *Sci Rep* 7:40495

6 - Nones K, Waddell N, Song S, Patch AM, Miller D, Johns A, Wu J, Kassahn KS, Wood D, Bailey P, Fink L, Manning S, Christ AN, Nourse C, Kazakoff S, Taylor D, Leonard C, Chang DK, Jones MD, Thomas M, Watson C, Pinese M, Cowley M, Rooman I, Pajic M, Butturini G, Malpaga A, Corbo V, Crippa S, Falconi M, Zamboni G, Castelli P, Lawlor RT, Gill AJ, Scarpa A, Pearson JV, Biankin AV, Grimmond SM (2014) Genome-wide DNA methylation patterns in pancreatic ductal adenocarcinoma reveal epigenetic deregulation of SLIT-ROBO, ITGA2 and MET signaling. *Int J Cancer* 135:1110–1118.

7 Zhu GH, Huang C, Qiu ZJ, Liu J, Zhang ZH, Zhao N, Feng ZZ, Lv XH (2011) Expression and prognostic significance of CD151, c-Met, and integrin alpha3/alpha6 in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Dig Dis Sci* 56:1090–1098

8- Manoli S, Coppola S, Duranti C, Lulli M, Magni L, Kuppala N, Nielsen N, Schmidt T, Schwab A, Becchetti A, Arcangeli A. 2019. The activity of Kv 11.1 potassium channel modulates F-actin organization during cell migration of pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Cancer* 11(2):135 DOI 10.3390/cancers11020135.

همگی زیرواحدهای اینتگرین هستند که عملکرد مهمی در انتقال اپیتلیال - مزانشیمی (EMT) دارند. Nones و همکاران (۶) ثابت کرد که در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم مجرای پانکراس، هیپومتیلاسیون ITGA2 با بیان ژن بالا، که با بقای ضعیف مرتبط بود، ارتباط دارد. همچنین مطالعه‌ای وجود دارد (۷) که نشان می‌دهد ITGA3 در آدنوکارسینوم مجرای پانکراس بیش از حد بیان می‌شود. بیان بیش از حد ITGA3 با بقای ضعیف نیز ارتباط دارد. تجزیه و تحلیل ماژول از شبکه PPI نشان داد که آدنوکارسینوم مجرای پانکراس ارتباط نزدیکی با چسبندگی کانونی، مسیر سیگنالینگ PI3K- Akt، تعامل گیرنده ECM دارد. در نقاط تماس ECM-سلول، ساختارهای تخصصی تشکیل می‌شود که به آنها چسبندگی کانونی می‌گویند. برخی از اجزای چسبندگی کانونی به مهاجرت سلولی در آدنوکارسینوم مجرای پانکراس کمک می‌کنند و در پیوندهای ساختاری بین اسکلت سلولی اکتین و گیرنده‌های غشایی شرکت می‌کنند، در حالی که برخی دیگر مولکول‌های سیگنال‌دهنده هستند (۸). در مجموع، ژن‌هایی شناسایی شد و تجزیه و تحلیل GO، تجزیه و تحلیل غنی‌سازی مسیر، و ساخت شبکه PPI را برای درک نقش آنها در آدنوکارسینوم مجرای پانکراس انجام شده است. علاوه بر این، ژن‌های هاب ITGA2 و ITGA3 شناسایی و ارزش پیش‌آگهی آنها مورد ارزیابی قرار گرفته شد. این مطالعه شواهدی برای تشخیص زود هنگام و ارزیابی پیش‌آگهی آدنوکارسینوم مجرای پانکراس در سطح مولکولی را ارائه کرده است.

منابع:

1 - Ryan DP, Hong TS and Bardeesy N: Pancreatic adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 371:2140–2141. 2014.

2 - Garcia-Pravia C, Galvan JA, Gutierrez-Corral N, Solar-Garcia L, Garcia-Perez E, Garcia-Ocana M, Del AJ, Menendez-Rodriguez P, Garcia-Garcia J, Del Amo-Iribarren J, Menéndez-Rodríguez P, García-García J, Juan R, Simón-Buela L (2013) Overexpression of COL11A1 by cancer-associated fibroblasts: clinical relevance of a stromal marker in pancreatic cancer. *PLoS ONE* 8:e78327.

3- Liu X., Zheng W., Wang W., Shen H., Liu L., Lou W. (2017). A new panel of pancreatic cancer biomarkers discovered using a mass spectrom-