



جواد بهروزی^{۱*}، شیرین شهبازی^۱، محمدرضا بختیاری زاده^۲، مهرداد نصرالله زاده ثابت^۳، حبیب الله محمودزاده^۴

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- گروه علوم دام و طیور، پردیس ابوریحان، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۳- گروه فناوری های نوین و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران

۴- گروه جراحی سرطان، انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

* آدرس پست الکترونیک نویسنده مسئول: j.behroozi@modares.ac.ir

نتایج

بررسی نتایج حاصل از خوشه بندی نشان داد که ژن ADAR در هر چهار مرحله IIIA، IIIB، IIIC و IV با ژن TYK2 و در سه مرحله IIIB، IIIC و IIIA با ژن JAK1 در یک خوشه قرار می گیرند. همچنین مجموع ضرایب همبستگی بین این دو ژن با ADAR نیز در بالاترین سطح قرار داشت. با توجه به اینکه این دو پروتئین تیروزین کیناز، ژن های اصلی مسیر JAK/STAT می باشند، همبستگی بیانی سایر ژن های این مسیر شامل STAT1، STAT2 و IRF9 نیز با ژن ADAR بررسی گردید.

جدول زیر ضریب همبستگی ژن های مسیر JAK/STAT را با ژن ADAR نشان می دهد. همانطور که ملاحظه می شود بیان تمامی ژن های این مسیر در مراحل سوم و چهارم سرطان معده با ژن ADAR همبستگی مثبت و معنی داری دارد. برای بررسی بیشتر تمامی مراحل آنالیز برای نمونه های مراحل اولیه (IA) سرطان معده تکرار گردید و مشخص شد که هر چند همبستگی مثبت بین این ژن ها دیده می شود، اما این همبستگی معنی دار نیست.

مرحله سرطان	STAT1	STAT2	IRF9	TYK2	JAK1
مرحله IV	0.718*	0.697*	0.323*	0.515*	0.645*
مرحله IIIC	0.597*	0.627*	0.329*	0.688*	0.633*
مرحله IIIB	0.720*	0.700*	0.517*	0.785*	0.584*
مرحله IIIA	0.632*	0.582*	0.485*	0.559*	0.512*
مرحله IA	0.503	0.415	0.235	0.24	0.429

علامت ستاره (*) نشان دهنده P-value معنی دار می باشد.

چکیده

سرطان معده یازدهمین علت از همه مرگ ها بوده و ۱/۸ درصد مرگ ها تا سال ۲۰۳۰ را به خود اختصاص می دهد. در ایران سرطان معده دومین علت مرگ ناشی از سرطان و دومین سرطان در مردان با شیوع ۱۴ درصد و چهارمین سرطان در زنان با شیوع ۷ درصد می باشد. مکانیسم مولکولی دقیق سرطان معده همچنان نامشخص است و به همین علت به عنوان یک فرایند پیچیده چند مرحله ای ناشی از میانکنش بین محیط و ژنتیک در نظر گرفته می شود. مطالعات انجام شده در طی چند دهه گذشته باعث بوجود آمدن دید وسیعی در رابطه با تغییرات پیش برنده در سرطان معده شده است. این تغییرات شامل جهش های ژنی، تغییرات تعداد نسخه سوماتیکی، تغییرات ساختاری، تغییرات اپی ژنتیکی و تغییرات ترانسکریپتومی می باشد. تغییر در تنظیم بیان ژن ها مشخصه بارز سرطان می باشد. مطالعات متعددی افزایش بیان ژن ADAR را در سرطان معده گزارش کرده اند، اما مسیرهایی که این ژن در آن ها ایفای نقش می کند و مکانیسم آن در ایجاد و گسترش سرطان معده چندان مشخص نیست. هدف از انجام مطالعه حاضر شناسایی پروتئین تیروزین کینازهای هم بیان (co-expressed) با ژن ADAR در سرطان معده می باشد.

کلمات کلیدی: سرطان معده، ژن ADAR، پروفایل بیانی، PTK ها، داده کاوی

روش ها

پروفایل بیانی ژن های پروتئین تیروزین کینازی غیرگیرنده ای و ADAR در بیماران مبتلا به سرطان معده مربوط به پایگاه داده TCGA از طریق وبسایت Cancer RNA-seq Nexus بازایی شدند. این داده ها مربوط به ۱۴ نمونه مرحله IA، ۷۸ نمونه مرحله IIIA، ۵۷ نمونه مرحله IIIB، ۳۹ نمونه مرحله IIIC و ۴۳ نمونه مرحله IV سرطان معده بودند. مجموع میزان بیان رونوشت های مختلف این ژن ها محاسبه گردید. آنالیز همبستگی بیان بین این ژن ها با استفاده از آزمون اسپیرمن انجام شد. در نهایت با استفاده از نرم افزار Heatmapper خوشه بندی بین ژن های هم بیان انجام شد. $P\text{-value} < 0.05$ از لحاظ آماری به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

با توجه به نقش ژن ADAR در مراحل پیشرفته و متاستازی سرطان معده، پژوهشگران به دنبال مسیرهای عملکردی این ژن در سرطان معده می باشند. مطالعات قبلی نیز نشان داده اند که در کارسینومای مری افزایش بیان ADAR با بیان و فعال سازی مسیر JAK/STAT در ارتباط می باشد. در مجموع می توان نتیجه گیری نمود که فعال سازی مسیر JAK/STAT یکی از مکانیسم های تنظیمی ADAR در سرطان معده می باشد که از طریق این مسیر باعث ایجاد اثرات خود از جمله افزایش تکثیر سلولی و مهاجم می شود.

منابع

- 1) Lawrence, Michael S, Petar Stojanov, Paz Polak, Gregory V Kryukov, Kristian Cibulskis, Andrey Sivachenko, Scott L Carter, et al. "Mutational Heterogeneity in Cancer and the Search for New Cancer-Associated Genes." *Nature* 499, no. 7457 (2013): 214.
- 2) Li, Jian-Rong, Chuan-Hu Sun, Wenyuan Li, Rou-Fang Chao, Chieh-Chen Huang, Xianghong Jasmine Zhou, and Chun-Chi Liu. "Cancer Rna-Seq Nexus: A Database of Phenotype-Specific Transcriptome Profiling in Cancer Cells." *Nucleic acids research* 44, no. D1 (2015): D944-D51.
- 3) Mehrabani, Davood, Seyed V Hosseini, Abbas Rezaianzadeh, Masoud Amini, Golnoosh Mehrabani, and Mohammad J Tarrahi. "Prevalence of Stomach Cancer in Shiraz, Southern Iran." *Journal of research in medical sciences* 18, no. 4 (2013): 335.
- 4) Zhang, Jinyao, Zhaoli Chen, Zefang Tang, Jianbing Huang, Xueda Hu, and Jie He. "RNA Editing Is Induced by Type I Interferon in Esophageal Squamous Cell Carcinoma." *Tumor Biology* 39, no. 7 (2017): 1-9.