ORIGINAL ARTICLE

Identification of Key Genes and MicroRNAs in Gastric Cancer Through Comparative Analysis of Gene Expression Profiles

Reyhaneh Morshedloo[1]
Eisa Jorjani[2]
Hossein Sabouri[3]
Zahra Pezeshkian[4,5]
Mahmoud Salehi[6]

[1] MSc Student in Genetics, Department of Biology, College of Basic Science and Engineering, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Biology, College of Basic Science and Engineering, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran
[3] Professor, Department of Plant Production, College of Agriculture Science and Natural Resource, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran
[4] Assistant Professor, Inland Waters Aquaculture Research Center, Iranian Fisheries Science Research Institute (IFSRI), Agricultural Research Education and Extension Organization (AREEO), Bandar Anzali, Guilan, Iran
[5] Researcher, Research and Development Department, BioGenTAC Inc., Technology Incubator of Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran-North Branch (ABRII), Rasht, Iran
[6] Assistant Professor, Department of Biology, College of Basic Science and Engineering, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran

(Received December 15, 2025; Accepted August 16, 2026)

Abstract

Background and purpose: Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide. Identifying the genes and functional pathways involved in gastric cancer can help improve prognosis and facilitate the identification of appropriate and timely therapeutic strategies. The aim of this study was to identify key pathways, hub genes, and key microRNAs associated with gastric cancer.

Materials and methods: Transcriptome data from healthy individuals and patients with gastric cancer were analyzed using the GEO2R tool. In this study, 560 genes with significantly different expression levels between patients with gastric cancer and healthy individuals were identified. Of these, 342 genes were upregulated and 218 genes were downregulated. Pathway and gene ontology analyses of these genes showed that upregulated genes in patients with gastric cancer were predominantly involved in pathways and processes such as the "T-cell receptor signaling pathway," "natural killer cell-mediated cytotoxicity," and "immune system response." In contrast, downregulated genes were predominantly involved in processes such as "fatty acid transport" and "long-chain fatty acid entry."

Results: Using the CytoHubba extension in Cytoscape software, 10 key genes were selected. Of these, 7 key genes, including MKI67, CDC20, CDC6, MYBL2, DTL, CCNA2, and CDKN3, were further validated using clinical information available in the GEPIA database. MicroRNAs associated with these key genes were identified, and a gene-microRNA interaction network was constructed. The key microRNAs included miR-454-3p, miR-19a-3p, miR-301-5p, and miR-19b-3p.

Conclusion: This study identified several genes and microRNAs that may serve as candidate diagnostic and therapeutic biomarkers for gastric cancer. Further investigation of the biological functions, gene ontology, and enrichment profiles of these genes may provide insights into potential therapeutic strategies and contribute to efforts to reduce gastric cancer-related mortality.

Keywords: immune system, key genes, microRNA, microarray, gene ontology, signaling pathways

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 54-67 (Persian).

Corresponding Author: Zahra Pezeshkian - Collage of Basic Science and Engineering, Gonbad Kavous University, Gonbad Kavous, Iran(E-mail: zahra.pezeshkianphd@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۰ شهریور سال ۱۴۰۵ (۶۷-۵۴)

شناسایی ژن‌ها و عوامل تنظیمی موثر در سرطان معده با استفاده از تحلیل مقایسه ای پروفایل بیان ژن

ریحانه مرشدلو[۱]
عیسی جرجانی[۲]
حسین صبوری[۳]
زهرا پزشکیان[۴و۵]
محمود صالحی[۶]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان معده یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. شناسایی ژن‌ها و مسیرهای عملکردی دخیل در این سرطان می‌تواند به بهبود پیش‌آگاهی و یافتن مسیرهای درمانی مناسب و به موقع کمک کند. هدف از این پژوهش شناسایی مسیرها، ژن‌های کلیدی و میکرو RNAهای مهم در ارتباط با سرطان معده بود.

مواد و روش ها: داده‌های ترنسکریپتومی افراد سالم و مبتلا به سرطان معده با استفاده از ابزار GEO2R تجزیه‌وتحلیل شد. سپس آنالیز مسیر و هستی‌شناسی ژن‌های با بیان متفاوت انجام گرفت. ژن‌های کلیدی با استفاده از افزونه CytoHubba از نرم‌افزار Cytoscape انتخاب و با استفاده از پایگاه GEPIA تأیید شدند. در نهایت، میکروRNAهای مرتبط شناسایی و شبکه برهم‌کنش ژن هدف–میکروRNA رسم شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۵۶۰ ژن با بیان افتراقی معنادار بین افراد مبتلا به سرطان معده و افراد سالم شناسایی شدند که از این تعداد، ۳۴۲ ژن افزایش بیان و ۲۱۸ ژن کاهش بیان داشتند. ژن‌های بیش‌بیان بیشتر در مسیرها و فرایندهایی مانند «مسیر پیام‌رسانی گیرنده سلول T»، «سمیت سلولی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی» و «پاسخ سیستم ایمنی» نقش دارند و ژن‌های کم‌بیان بیشتر در فرایندهای «انتقال اسید چرب» و «ورود اسید چرب با زنجیره طویل» دخیل بودند. از بین ۱۰ ژن کلیدی اولیه، ۷ ژن شامل MKI67، CDC20، CDC6، MYBL2، DTL، CCNA2 و CDKN3 تأیید شدند. مهم‌ترین میکروRNAهای مرتبط نیز شامل miR-454-3p، miR-19a-3p، miR-301-5p و miR-19b-3p بودند.

استنتاج: این پژوهش نشان می‌دهد که ژن‌ها و میکروRNA های مشخص شده می‌توانند به عنوان نشانگرهای تشخیصی و درمانی برای سرطان معده مورد استفاده قرار بگیرند. همچنین، بررسی نحوه عملکرد، هستی‌شناسی و تجزیه و تحلیل غنی‌سازی این ژن‌ها می‌تواند در تحقیقات آینده برای طراحی مسیرهای درمانی مناسب و در نتیجه کاهش مرگ و میر ناشی از این بیماری مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: سیستم ایمنی، ژن‌های کلیدی، میکرو RNA، میکرواری، هستی شناسی ژن، مسیرهای سیگنال دهی

مولف مسئول: زهرا پزشکیان– بندر انزلی، پژوهشکده آبزی پروری آبهای داخلی کشور **Email:** zahra.pezeshkianphd@gmail.com
۱. دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی، دانشگاه گنبد کاووس
۲. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی، دانشگاه گنبد کاووس
۳. استاد، گروه تولیدات گیاهی، دانشکده علوم کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه گنبد کاووس
۴. استادیار، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، موسسه تحقیقات علوم شیلاتی کشور، پژوهشکده آبزی پروری آبهای داخلی، بندر انزلی، گیلان
۵. پژوهشگر، بخش تحقیق و توسعه، شرکت BioGenTAC، مرکز رشد واحدهای فناور پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی منطقه شمال کشور، رشت، ایران
۶. استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه و فنی مهندسی، دانشگاه گنبد کاووس
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۹/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۹/۳۰ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۵/۲۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مقدمه

سرطان یکی از مهمترین علل مرگ و میر در سراسر دنیا است و در بین سرطان ها، سرطان معده دارای بروز و کشندگی بالایی است. سرطان معده یک بیماری چند عاملی است که در آن عوامل زیادی از جمله عوامل محیطی و ژنتیکی می‌توانند بر پیشرفت آن تأثیر بگذارند(۱).

ژنتیک نقش بسیار مهمی در بروز سرطان معده دارد. تغییرات و اختلالات در ژنومی می‌توانند فرآیند توسعه و رشد سلول‌ها را تحت تأثیر قرار داده و به بروز سرطان معده منجر شوند. با شناسایی ژن‌های مرتبط با سرطان معده، می‌توان به اهدافی از جمله: تشخیص زود هنگام بیماری، پیش بینی و پاسخ به درمان، توسعه درمان های نوین و فهم بهتراز بیولوژی سرطان معده دست یافت. برای شناسایی ژن‌های مرتبط با سرطان معده، می‌توان از روش‌های متعددی از جمله روش Real-time PCR و میکروواری استفاده کرد(۲).

میکروواری فناوری بررسی فعالیت ده‌ها، صدها یا هزاران ژن یا پروتئین در یک سطح کوچک جهت مقایسه و یا بررسی تغییرات شامل کاهش، افزایش و یا عدم تغییر در بیان ژن‌های نمونه است. اساس این روش همان هیبریداسیون یا دورگه‌سازی DNA بر روی سطح جامد می‌باشد(۳).

در یک مطالعه، الگوهای بیان ژنی در سلول‌های سرطانی معده با سلول‌های سالم مقایسه شد. این تحقیق به شناسایی الگوهای بیان ژنی مرتبط با سرطان معده و مسیرهای بیوشیمیایی مرتبط با آن کمک کرد(۴). مطالعه دیگری نشان داد که با استفاده از تکنولوژی میکروواری، می‌توان الگوهای بیان ژنی مرتبط با سرطان معده را شناسایی کرد. این پژوهش مجموعه‌ای از ژن‌های دارای افزایش بیان و برخی مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با آن را معرفی نمود(۵).

یکی از عواملی که در تنظیم بیان ژن‌ها نقش دارند میکروRNAها هستند نقش اصلی میکروRNAها در تنظیم بیان ژن این است که با ترکیب شدن به طول RNAهای پیام‌رسان (mRNA) و تنظیم سطح آن‌ها، فرآیند ترجمه و سنتز پروتئین را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این بدان معناست که میکروRNAها می‌توانند بیان ژن‌ها را تحت کنترل قرار داده و فعالیت آن‌ها را کاهش یا افزایش دهند. هم‌چنین در سرطان معده، میکروRNAها نقش مهمی در رشد، تکثیر، تهاجم و پخش سلول‌های سرطانی دارند که شناخت دقیق تأثیرات آن‌ها می‌تواند به شناخت بهتر از مکانیسم‌های بیماری و هدف‌های جدید برای درمان سرطان معده منجر شود(۶).

یک مطالعه بر روی نمونه‌های بافتی سرطان معده نشان داد که برخی میکروRNAها در سرطان معده بیشترین تفاوت را با بافت طبیعی دارند و ممکن است نقشی در تشخیص و درمان این بیماری ایفا کنند(۷). همچنین مطالعه دیگری نشان داد که افزایش بیان برخی از میکروRNAها در سرطان معده با ویژگی‌های بالینی و پیش‌آگهی بیماران مرتبط است(۲).

با توجه به نقش پیچیده تغییرات بیان ژن و عوامل تنظیمی در ایجاد و پیشرفت سرطان معده، شناسایی ژن‌های کلیدی و مسیرهای زیستی مرتبط با این بیماری می‌تواند به درک بهتر اساس مولکولی آن کمک کند. همچنین، شناسایی میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های کلیدی می‌تواند اطلاعات بیشتری درباره شبکه‌های تنظیمی دخیل در سرطان معده فراهم آورد(۸). با این حال، شناسایی محاسباتی این مولکول‌ها به‌تنهایی برای اثبات ارزش تشخیصی یا درمانی آنها کافی نیست و نیازمند اعتبارسنجی در مجموعه‌های مستقل و مطالعات عملکردی است. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر شناسایی ژن‌های با بیان متفاوت، مسیرهای زیستی، ژن‌های کلیدی و میکروRNAهای مرتبط با سرطان معده و بررسی تکرارپذیری الگوی بیان ژن‌های کلیدی در داده‌های عمومی مستقل بود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مواد و روش‌ها

انتخاب دیتاست

تمام مراحل اجرای این پژوهش مطابق مصوبه کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی گلستان با شناسه IR.GOUMS.REC.1404.335 انجام شده است. برای دسترسی به مجموعه داده های مورد نظر به پایگاه داده NCBI، در ادرس (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/) مراجعه شد. این پایگاه داده حاوی داده‌های بیان ژن از نمونه‌های مختلف جمع‌آوری شده توسط محققان در سراسر جهان است. با وارد کردن کلمات کلیدی مانند "cancer gastric" و "human" در صفحه جستجوی GEO Dataset، مجموعه داده‌های مرتبط با سرطان معده جستجو شد که در نهایت دیتاست با شماره دسترسی GSE36076 با توجه به معیارهای مدنظر انتخاب شد. مهمترین معیارها در انتخاب دیتاست ها شامل تعداد نمونه، تعداد تکرار، هدف مطالعه، توزیع صحیح داده ها و... بود.

آنالیز بیان متفاوت ژن‌ها

دیتاست مورد نظر حاوی نمونه‌هایی از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMC)(Peripheral Blood Mononuclear Cell) از افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان معده بود. در این مطالعه، تعداد ۳ فرد دارای سرطان معده با تعداد ۱۰ نمونه سالم از دیتاست مذکور انتخاب شد و برای آنالیزهای بعدی مورد استفاده قرار گرفت. بعد از گروه بندی نمونه‌ها، از ابزار برخط GEO2R به آدرس (https:// www. ncbi. nlm. nih.gov /geo/geo2r/) برای پیدا کردن ژن‌های با بیان متفاوت بین افراد سالم و بیمار استفاده شد.

آنالیز مسیر(Pathway analysis) و هستی شناسی ژن(Gene Ontology)های با بیان متفاوت

به منظور بررسی آنالیز هستی شناسی ژن و یافتن مسیرهای تنظیمی آنها از ابزار برخط DAVID استفاده شد.

شبکه متقابل پروتئین-پروتئین(Protein-protein interaction network)

برای پیدا کردن شبکه متقابل پروتئین-پروتئین به وب‌سایت STRING مراجعه شد. سپس مجسم سازی و پیدا کردن ماژول های مهم با استفاده از افزونه های مختلف در نرم افزار Cytoscape انجام شد.

پیدا کردن ژن های کلیدی

برای پیدا کردن ژن‌های کلیدی از افزونه CytoHubbaدر نرم افزار Cytoscape استفاده شد. در این مطالعه با استفاده از الگوریتم MCC (Mission Control Center) ژن های کلیدی شناسایی شد. سپس به منظور تایید تغییر بیان این ژن‌ها در مطالعات کلینیکی و بررسی تکرارپذیری الگوی بیان ژن های کلیدی شناسایی شده در مرحله تحلیل اولیه، از پایگاه داده GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) استفاده شد. استفاده از این ابزار برخط به عنوان یک مرحله اعتبار سنجی مبتنی بر داده های عمومی و مستقل از مجموعه داده اولیه در نظر گرفته شد و به صورت مستقیم جایگزین اعتبار سنجی بالینی یا تجربی نیست.

شناسایی میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های کلیدی

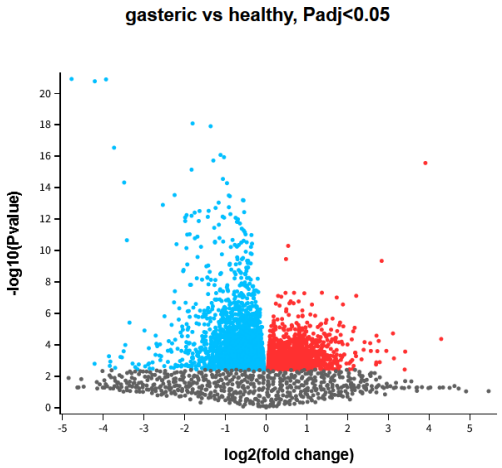
برای پیدا کردن میکروRNAهای مرتبط با ژن‌های کلیدی، پایگاه داده ENCORI (https://rnasysu.com/encori/) مورد استفاده قرار گرفت. با استفاده از قسمت miRNA-Target هر کدام از ژن ها به صورت جداگانه در بخش جستجو وارد و با معیار CLIP-Data >=6 و programNum >=3 جست و جو انجام شد. میکروRNAهای مربوط به هر ژن شناسایی شد و سپس شبکه متقابل ژن‌های کلیدی و میکروRNAهای مرتبط با استفاده از نرم افزار Cytoscape بررسی و رسم شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

یافته ها

آنالیز بیان متفاوت ژن‌ها

بعد از آنالیز ژن های با بیان متفاوت بین افراد سالم و بیمار با استفاده از ابزار برخط GEO2R تعداد ۷۹۵ ژن با بیان متفاوت بین دوگروه مشخص شد که برای تعدادی اسم ژن وجود نداشت و یا بعضی از اسم ژن ها تکراری بود. بنابراین این تعداد حذف شد و در نهایت تعداد ۵۶۰ ژن DEG شناسایی شد که برای آنالیزهای بعدی مورد استفاده قرار گرفت. از این تعداد ۳۴۲ ژن افزایش بیان و ۲۱۸ ژن کاهش بیان داشتند (تصویر شماره ۱).



تصویر شماره ۱: نمودار آتشفشانی ژن های با بیان متفاوت بین افراد دارای سرطان معده و افراد سالم

نقاط قرمز نشان دهنده ژن های بیش بیان و نقاط آبی نشان دهنده‌ی ژن های کم بیان است (P <۰/۰۵).

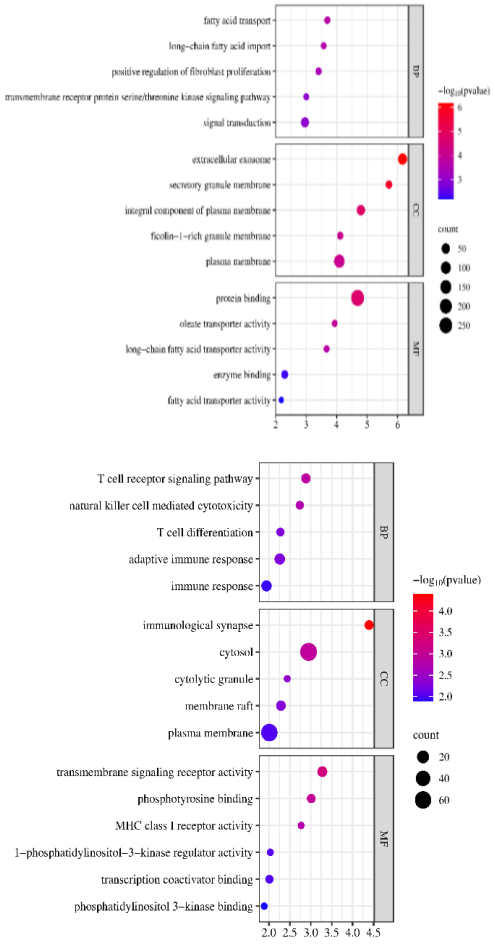
آنالیز مسیر و هستی شناسی ژن‌های با بیان متفاوت

نتایج به دست آمده از بررسی هستی شناسی ژن مرتبط با ژن‌های بیش بیان و کم بیان، در سه بخش فرآیند بیولوژیکی(Biological Process)(BP)، مولفه سلولی (Cellular Component)(CC) و عملکرد مولکولی (Molecular Function)(MF) بررسی شد (تصویر شماره ۲). در بخش فرآیندهای بیولوژیکی، ژن‌های بیش بیان در افراد دارای سرطان معده نسبت به افراد سالم بیشتر در فرآیندهای "مسیر سیگنال دهی گیرنده سلولT"، "سمیت سلولی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی"، "تمایز سلولT"، " پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی" و "پاسخ سیستم ایمنی" نقش داشتند. مهمترین عملکردهای مولکولی معنی‌دار مرتبط با ژن‌های بیش بیان شامل "فعالیت گیرنده سیگنال دهی بین غشایی"، "اتصال فسفوتیروزین" و "فعالیت گیرنده کلاس I مرتبط با MHC"(Major histocompatibility complex) بود. همچنین مولفه‌های سلولی ژن‌های بیش بیان در افراد بیمار نسبت به سالم بیشتر در "سیناپس ایمونولوژیکی"، "سیتوزول"، "گرانول سیتوزولی"، و" غشای پلاسمایی" قرار داشتند (تصویر شماره A.۲).

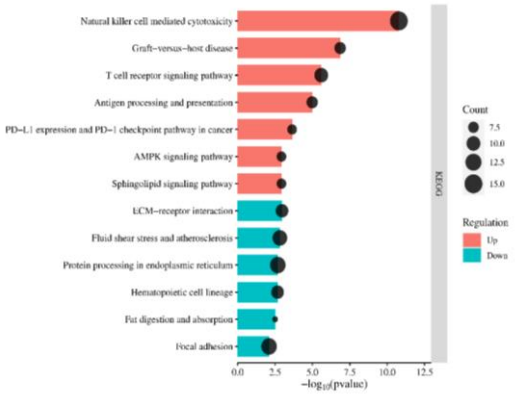
هستی شناسی ژن‌های کم بیان در افراد دارای سرطان معده نسبت به افراد سالم در بخش فرآیندهای بیولوژیکی نشان داد که این ژن‌ها بیشتر در فرآیندهای "انتقال اسید چرب"، ورود اسید چرب با زنجیره طویل"، " تنظیم مثبت افزایش فیبروبلاست"، "مسیر سیگنال رسانی سرین/ترئونین کیناز پروتئین گیرنده بین غشایی" و " انتقال سیگنال" نقش داشتند. در بخش عملکرد مولکولی، ژن‌های کم بیان در افراد بیمار نسبت به سالم، بیشتر در عملکردهایی مرتبط با انتقال اسیدهای چرب نقش داشتند و مولفه‌های سلولی مرتبط با ژن‌های کم بیان بیشتر شامل "اگزوزوم خارج سلولی"، "غشای گرانولی ترشحی" و بخش‌های مرتبط با غشای پلاسمایی بود (تصویر شماره B.۲).

نتایج آنالیز مسیر توسط پایگاه KEGG نشان داد که ژن‌های بیش بیان عمدتا در مسیرهای "سمیت با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی"، "بیماری پیوند علیه میزبان" ، "مسیر سیگنال رسانی گیرنده سلول T" و سایر مسیرهای سیگنال رسانی فعال بودند. همچنین مهمترین مسیرهای مرتبط با ژن‌های کم بیان شامل "مسیر سیگنال رسانی ECM"، "fluid shear stress and atherosclerosis"و "فرآیند پروتئین در اندوپلاسمیک رتیکولوم" بود (تصویر شماره ۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]



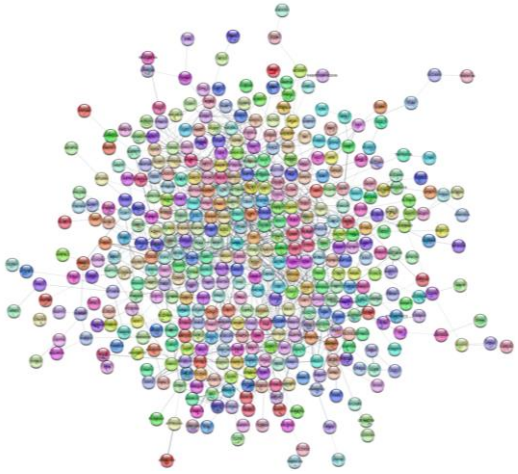
تصویر شماره ۲: بررسی هستی شناسی ژن‌های با بیان متفاوت بین افراد دارای سرطان معده و افراد سالم. A: مرتبط با ژن‌های بیش بیان؛ B: مرتبط با ژن‌های کم بیان.
BP: فرآیند بیولوژیکی؛ CC: مولفه سلولی و MF: عملکرد مولکولی



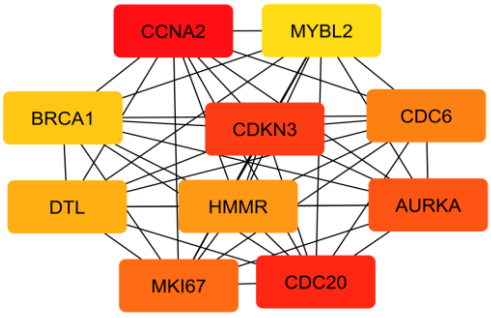
تصویر شماره ۳: بررسی مسیرهای زیستی مهم مرتبط با ژن‌های با بیان متفاوت بین افراد دارای سرطان معده و افراد سالم. ژن‌های بیش بیان با رنگ قرمز و ژن‌های کم بیان با رنگ فیروزه ای مشخص شده اند

شبکه متقابل پروتئین-پروتئین و پیدا کردن ژن های کلیدی

شبکه متقابل پروتئین-پروتئین ژن های با بیان متفاوت بین بیماران دارای سرطان معده و افراد سالم با ۴۴۴ گره و ۱۲۳۷ لبه رسم شد (تصویر شماره ۴). با استفاده از الگوریتم MCC افزونه‌ی cytoHubba در نرم‌افزار Cytoscape، ۱۰ تا از ژن‌های کلیدی موثر در سرطان معده نسبت به حالت کنترل شناسایی شدند. این ژن‌ها شامل *MKI67، CDC20، CDC6، AURKA، MYBL2، DTL، BRCA1، CCNA2، CDKN3، HMMR* بود. سپس با استفاده از نرم افزار cytoscape شبکه متقابل این ژن‌های کلیدی رسم شد (تصویر شماره ۵).

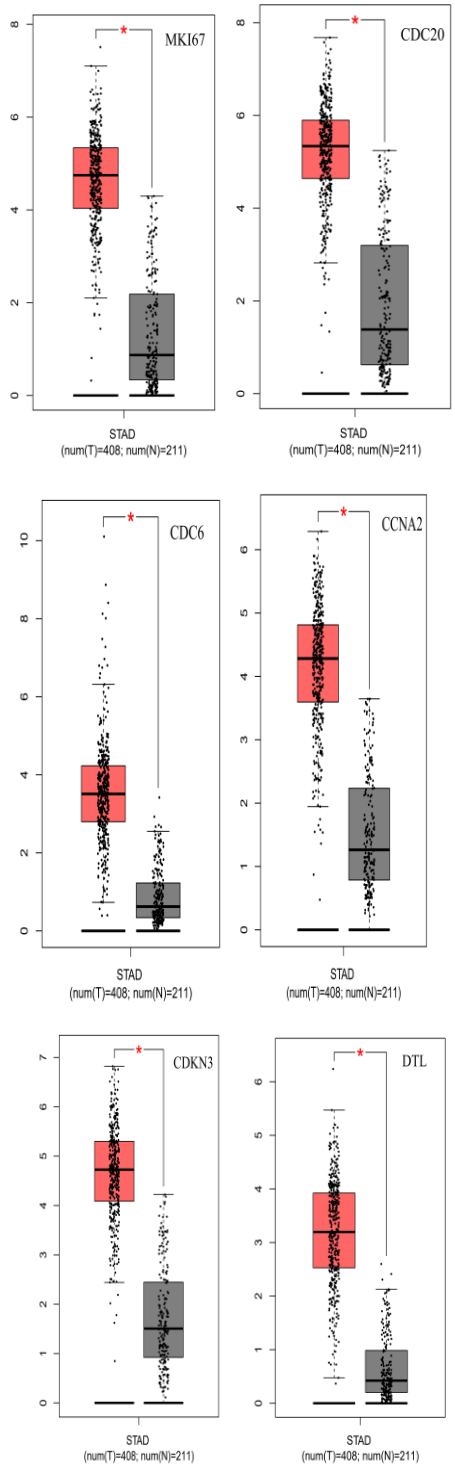


تصویر شماره ٤: شبکه متقابل پروتئین-پروتئین مرتبط با ژن‌های با بیان متفاوت بین بیماران دارای سرطان معده و افراد سالم



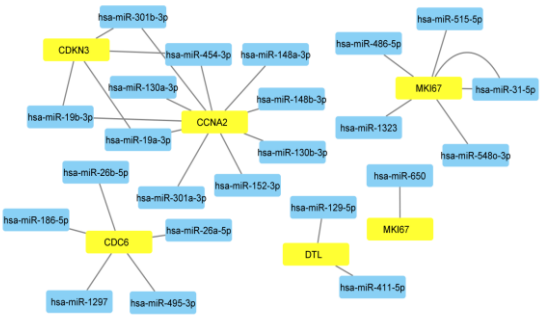
تصویر شماره ۵: شبکه ژن های کلیدی مرتبط با سرطان معده با استفاده ازالگوریتم MCC

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]



تصویر شماره ٦: ژن های کلیدی تایید شده در پایگاه داده GEPIA
A: MKI67 B: CDC20 C: CDC6 D: CCNA2 E: CDKN3
F: DTL G: MYBL

برای تایید تغییر بیان ژن‌های کلیدی در سرطان معده از پایگاه داده GEPIA که حاوی داده‌های بیان ژن مرتبط با سرطان است، استفاده شد. پایگاه داده GEPIA داده‌های بیان ژن و اطلاعات بالینی بیماران مبتلا به سرطان را در اختیار ما قرار می‌دهد. در نهایت تغییر بیان تعداد ۷ ژن کلیدی شامل *MKI67*، *CDC20*، *CDC6*، *MYBL2*، *DTL*، *CCNA2* و *CDKN3* با داده‌های کلینیکال سرطان معده در پایگاه داده GEPIA تایید شد. این داده‌های بالینی مربوط به تعداد ۲۱۱ فرد سالم و ۴۰۸ فرد مبتلا به سرطان معده بود (تصویر شماره ۶). این یافته‌ها نشان دادند که تغییرات بیان مشاهده‌شده برای این ژن‌ها در مجموعه داده اولیه، در یک مجموعه داده عمومی مستقل نیز قابل مشاهده است. با این حال، با توجه به تفاوت در منبع و ویژگی‌های نمونه‌ها، این نتیجه به‌عنوان شواهدی از تکرارپذیری الگوی بیان در داده‌های عمومی در نظر گرفته شد و برای اثبات ارزش بالینی این ژن‌ها به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی یا درمانی کافی نیست.



تصویر شماره ۷: شبکه میکرو RNA–هاب ژن ترسیم شده با استفاده از نرم افزار Cytoscape

شناسایی میکرو RNAهای مرتبط با ژن‌های کلیدی

در این پژوهش، با استفاده از داده های موجود در میکرو RNAهای مرتبط با ژن های کلیدی شناسایی شدند و سپس تعاملات میان آن ها با استفاده از Cytoscape بررسی و رسم شد (تصویر شماره ۷). در نهایت ۲۳ میکرو RNA مرتبط با ۶ ژن کلیدی براساس معیارهای مورد نظر شناسایی شد که از این تعداد، ۴ میکرو RNA شامل miR-454-3p، miR-19a-3p، miR-301-5p و miR-19b-3p بین دو ژن کلیدی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

CCNA2 و *CDKN3* مشترک بودند. با توجه به ماهیت محاسباتی این تحلیل، این روابط به‌عنوان تعاملات پیش‌بینی‌شده در نظر گرفته شده و برای تأیید عملکردی آنها به مطالعات آزمایشگاهی نیاز است.

بحث

در این پژوهش تعداد ۵۶۰ ژن با بیان متفاوت بین افراد مبتلا سرطان معده و افراد سالم شناسایی شد، که از این ۳۴۲ ژن افزایش بیان و تعداد ۲۱۸ ژن کاهش بیان داشتند. در بخش فرآیندهای بیولوژیکی، ژن های بیش بیان در افراد دارای سرطان معده نسبت به افراد سالم بیشتر در فرآیندهای "مسیر سیگنال دهی گیرنده سلول T "، "سمیت سلولی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی"، "تمایز سلول T"، " پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی" و "پاسخ سیستم ایمنی" نقش داشند تحلیل هستی‌شناسی ژن‌ها در بخش فرآیندهای بیولوژیکی نشان داد که ژن‌های بیش‌بیان عمدتاً در فرآیندهای مرتبط با پاسخ ایمنی، از جمله مسیر سیگنال‌دهی گیرنده سلول T، سمیت سلولی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی، تمایز سلول T، پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی و پاسخ سیستم ایمنی ، نقش دارند (تصویر شماره A.۲). این یافته‌ها نشان‌دهنده فعال شدن قابل‌توجه فرآیندهای ایمنی در بیماران مبتلا به سرطان معده است.

مسیر سیگنال دهی گیرنده سلول T (T cell receptor signaling pathway) از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های سلول T (T-cell receptor)(TCR) و مولکول‌های همراهی(Companion Molecules) مثبت و منفی، در تنظیم پاسخ ضدتوموری نقش دارد و اختلال در این مسیر می‌تواند با پیشرفت سرطان مرتبط باشد(۹).

سمیت سلولی با واسطه سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer Cell Mediated Cytotoxicity) نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان معده ایفا می‌کند. این فرآیند با فعال‌سازی گیرنده‌های سلول‌های کشنده طبیعی (Natural Killer)(NK) و تولید پرفورین و گرانزیم‌ها، سبب تخریب و آپوپتوز سلول‌های سرطانی معده می‌شود(۱۰).

تمایز سلول T (T cell differentiation) نقش مهمی در پاسخ ایمنی ضد تومور در سرطان معده ایفا می‌کند. اختلال در مسیرهای سیگنال دهی تمایز سلول T، می‌تواند به تضعیف پاسخ ایمنی ضد تومور و پیشرفت سرطان معده منجر شود(۱۱).

پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی (Adaptive immune response) نیز در سرطان معده نقش مهمی دارد. ماکروفاژها می‌توانند آنتی ژن‌های تومور را به سلول‌های T ارائه دهند و سلول‌های B با تولید آنتی بادی‌هایی که به سلول‌های توموری متصل می‌شوند، در تخریب مشارکت می‌کنند(۱۲). پاسخ سیستم ایمنی (immune response) در مقابله با سرطان معده نقش مهمی دارد. در سرطان معده، تعداد نوتروفیل‌ها در خون بالا می‌رود که این نوتروفیل‌ها پاسخ ایمنی ضد تومور را فراهم می‌کنند(۱۳). بنابراین، غنی‌شدن این مسیرها در مطالعه حاضر می‌تواند بیانگر تغییرات پاسخ ایمنی سیستمیک در بیماران باشد.

در بخش عملکرد مولکولی، فعالیت گیرنده‌های سیگنال‌دهی بین‌غشایی، اتصال فسفوتیروزین و فعالیت گیرنده‌های مرتبط با MHC از مهم‌ترین عملکردهای ژن‌های بیش‌بیان بودند. گیرنده‌های بین‌غشایی در انتقال پیام‌های خارج سلولی و تنظیم تکثیر، مهاجرت و متاستاز سلولی نقش دارند(۱۴). همچنین، تعامل CagA هلیکوباکتر پیلوری با SHP2 و اختلال در مسیرهای فسفوتیروزین از مکانیسم‌های شناخته‌شده مرتبط با سرطان معده است(۱۵).

مولفه‌های سلولی ژن‌های بیش بیان در افراد بیمار نسبت به سالم بیشتر در "سیناپس ایمونولوژیکی"، "سیتوزول"، "گرانول سیتوزولی"، و" غشای پلاسمایی" قرار داشتند. مسیر سیناپس ایمونولوژیکی (immunological synapse) نقش حیاتی در پاسخ ایمنی بدن به سلول‌های سرطانی دارد. این مسیر مرتبط با

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

تعامل بین سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های T و سلول‌های سرطانی است(۱۶). نتایج تحلیل KEGG نیز فعال‌شدن مسیرهای سمیت سلولی NK، بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)(Graft-versus-Host Disease) و سیگنال‌دهی TCR را در ژن‌های بیش‌بیان نشان داد (تصویر شماره ۳). مسیر سمیت سلولی NK، نقش مهمی در مراقبت ایمنی علیه سرطان معده از طریق فعالیت سیتوتوکسیک خود دارد(۱۷). معنی‌دار شدن مسیر GVHD احتمالاً به اشتراک برخی ژن‌های مرتبط با فعال‌سازی ایمنی و التهاب میان این مسیر و پاسخ‌های مرتبط با سرطان مربوط است(۱۸). هم‌راستایی نتایج GO و KEGG در مورد مسیر TCR و سمیت سلولی NK، اهمیت تغییرات سیستم ایمنی در سرطان معده را بیشتر تأیید می‌کند.

در مقابل، ژن‌های کم‌بیان عمدتاً در انتقال اسیدهای چرب، ورود اسیدهای چرب با زنجیره بلند، تنظیم فیبروبلاست، مسیر سیگنال رسانی سرین/ترئونین کیناز پروتئین گیرنده بین غشایی و انتقال سیگنال نقش داشتند (تصویر شماره B۲). تغییرات مرتبط با انتقال اسیدهای چرب می‌تواند منعکس‌کننده تغییرات متابولیکی همراه با بیماری باشد؛ با این حال، از آنجا که داده‌های این مطالعه از سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) به دست آمده‌اند، این یافته‌ها را نمی‌توان مستقیماً به متابولیسم سلول‌های توموری نسبت داد. بررسی این ارتباط نیازمند مطالعه بافت توموری و انجام مطالعات عملکردی است.

مسیر انتقال اسیدهای چرب (fatty acid transport) در سرطان معده نقش مهمی دارد(۱۹). همچنین، اختلال در مسیرهای کلیدی انتقال سیگنال از طریق جهش ژنی یا فعالیت کمتر یا بیش از حد این مسیرها، نقش مهمی در پیشرفت سرطان معده دارد(۲۰). در بخش عملکرد مولکولی، ژن‌های کم بیان در افراد بیمار نسبت به سالم، بیشتر در عملکردهایی مرتبط با انتقال اسیدهای چرب نقش داشتند. علاوه بر این عملکردهایی از جمله اتصال پروتئین و اتصال آنزیم نیز جزو عملکردهای مولکولی مرتبط با ژن‌های کم بیان بودند. پروتئین‌های متصل‌شونده به یکدیگر در چسبندگی سلول به سلول، کنترل رشد سلول و آپوپتوزیس (مرگ سلولی) دخیل هستند(۲۱). اتصال آنزیم‌ها(enzyme binding)، فرآیندی است که در آن یک آنزیم با یک سوبسترا یا دیگر مولکول‌های مخصوص به تعامل مولکولی می‌پردازد. این اتصال ممکن است به صورت موقت یا پایدار صورت بگیرد و نقش مهمی در فعالیت آنزیمی، فرآیندهای بیولوژیکی و تنظیم واکنش‌های شیمیایی دارد(۲۲).

مولفه‌های سلولی مرتبط با ژن‌های کم بیان بیشتر شامل "اگزوزوم خارج سلولی"، "غشای گرانولی ترشحی" و بخش‌های مرتبط با غشای پلاسمایی بود. در واقع با کاهش بیان ژن‌های مرتبط با اگزوزوم خارج سلولی، بدن در حال کمک به کاهش انتقال سیگنال‌های سلول‌های سرطانی و جلوگیری از متاستاز آنها است(۲۳). غشای پلاسمایی، لایه‌ای نازک از چربی و پروتئین است که سلول را احاطه کرده و جدایی بین محیط داخلی و خارجی سلول را فراهم می‌کند(۲۴). در واقع با کاهش بیان ژن‌های مرتبط با این مولفه‌های سلولی می‌توان شاهد قطع ارتباط سلول‌های سرطانی و جلوگیری از گسترش سرطان بود، که به نوعی واکنش دفاعی بدن در مقابله با این نوع سلول‌ها است.

مهمترین مسیرهای مرتبط با ژن‌های کم بیان شامل "مسیر سیگنال رسانی ECM"، " fluid shear stress and atherosclerosis"و "فرآیند پروتئین در اندوپلاسمیک رتیکولوم" بود (تصویر شماره ۳). مسیر ECM-receptor interaction با گیرنده‌ها در سرطان معده نقش مهمی دارد. این تعاملات می‌توانند به تنظیم فعالیت‌های سلولی مانند چسبندگی، مهاجرت، تمایز، افزایش تعداد سلول‌ها و آپوپتوز منجر شوند(۲۵). فرآیند پردازش پروتئین در رتیکولوم اندوپلاسمی، مجموعه فعالیت‌هایی است که درون این ساختار سلولی انجام می‌شود. اختلال در این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

مسیرها می‌تواند منجر به تجمع پروتئین‌های تا نخورده و در نهایت آپوپتوز سلول‌های سرطانی شود(۲۶). در مجموع بدن در برابر مواجهه با سرطان علاوه بر افزایش بیان ژن‌های دخیل در فعالیت سیستم ایمنی و فرآیندهای التهابی، بیان ژن‌های مرتبط با انتقال سیگنال و انتقال غشایی را کاهش داده است. این استراتژی احتمالا جهت کاهش ارتباط سلول‌های سرطانی با هم و یا با سلول‌های سالم اتخاذ شده است. هر گونه تغییر بیان در ژن‌های معرفی شده در این مطالعه، می‌تواند هشداری جهت پیش آگهی از وقوع سرطان معده باشد.

پس از تشکیل شبکه متقابل پروتئین-پروتئین، تعداد ۱۰ ژن شامل *MKI67*، *CDC20*، *AURKA*، *CDC6*، *MYBL2*، *DTL*، *BRCA1*، *CCNA2*، *CDKN3* و *HMMR* به عنوان هاب ژن یا ژن‌های کلیدی و موثر در این پژوهش شناسایی شدند، که از این ژن‌ها تعداد۷ هاب ژن با داده‌های کلینیکال در پایگاه داده GEPIA تایید شد. بخش قابل توجهی از این ژن‌ها در تنظیم چرخه سلولی، همانندسازی DNA، تقسیم سلولی و تکثیر سلولی نقش دارند. این الگو با ماهیت تکثیری سرطان و مطالعات پیشین که اختلال در تنظیم چرخه سلولی را یکی از ویژگی‌های مهم سرطان معده معرفی کرده‌اند، سازگار است.

در میان آنها، *MKI67*، *CDC20*، *CDC6*، *CCNA2*، *DTL* و *MYBL2* پیش‌تر نیز با تکثیر و پیشرفت انواع مختلف سرطان، از جمله سرطان معده، مرتبط دانسته شده‌اند(۲۷-۳۲). همچنین ژن *CDKN3* به عنوان یک مهارکننده سلولی عمل می‌کند و در کنترل چرخه سلولی و توقف تقسیم سلولی نقش دارد. تحقیقات نشان داده است که کاهش فعالیت *CDKN3* ممکن است در برخی از انواع سرطان، از جمله سرطان معده، نقش داشته باشد(۱۴).

شیائو لیو و همکاران (۲۰۲۱) طی مطالعه ای به بررسی نشانگرهای زیستی سرطان معده به منظور پیش آگهی و درمان هدفمند پرداختند. این مطالعه از پروفایل‌های بیان ژن از پایگاه‌های داده ArrayExpress و Gene Expression Omnibus برای شناسایی ژن‌های بیان شده متفاوت بین سرطان معده و نمونه‌های بافت مجاور طبیعی استفاده کرد. هفت ژن حیاتی بیش بیان *HMMR*، *SPP1*، *FN1*، *CCNB1*، *CXCL8*، *MAD2L1*، و *CCNA2*، به‌عنوان ژن‌های هاب بالقوه مرتبط با پیش آگهی ضعیف در بیماران سرطان معده انتخاب شدند که از میان آن‌ها، ژن‌ها *HMMR* و *CCNA2* با نتایج این مطالعه مشترک بودند(۳۳).

یانگ جی و همکاران (۲۰۲۱)، در پژوهش خود با هدف شناسایی نشانگرهای زیستی بالقوه و ژن‌های هاب مرتبط با پیش آگهی سرطان معده به تجزیه و تحلیل داده‌های بیان ژن پرداختند. محققان از مجموعه دادههای میکروواری برای شناسایی ژن های بیان شده متفاوت استفاده کردند و یک شبکه تعامل پروتئین-پروتئین برای انتخاب ۱۱ ژن هاب با استفاده از روش‌های تحلیل توپولوژیکی ساختند. هفت ژن از میان ۱۱ ژن هاب تأیید شدند از جمله *C3*، *CDK1*، *FN1*، *CCNB1*، *CDC20*، *BUB1B*، و *MAD2L1* به عنوان نشانگرهای زیستی پیش آگهی بالقوه و اهداف درمانی برای سرطان معده شناسایی شدند که از این تعداد ژن *CDC20* و *CCNB1*با نتایج این مطالعه مشترک بودند(۳۴).

با وجود این شباهت‌ها، تفاوت مهمی میان مطالعه حاضر و بسیاری از مطالعات پیشین وجود دارد. بسیاری از مطالعات قبلی برای شناسایی نشانگرهای سرطان معده از بافت توموری و بافت مجاور سالم استفاده کرده‌اند، در حالی که مجموعه داده مورد استفاده در مطالعه حاضر شامل PBMC بیماران و افراد سالم است. بنابراین، ژن‌های شناسایی‌شده در این پژوهش می‌توانند علاوه بر ارتباط با بیماری، منعکس‌کننده تغییرات سیستمیک و پاسخ سلول‌های ایمنی گردش خون در بیماران باشند. این تفاوت در نوع نمونه می‌تواند یکی از دلایل تفاوت میان ژن‌ها و مسیرهای شناسایی‌شده در مطالعات مختلف باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

از سوی دیگر، همپوشانی ژن‌هایی مانند *CCNA2* و *CDC20* با مطالعات مستقل نشان می‌دهد که برخی از سیگنال‌های مرتبط با چرخه سلولی در انواع مختلف داده‌های سرطان معده نیز قابل مشاهده هستند. با این حال، تعیین اینکه کدام‌یک از ژن‌های شناسایی‌شده می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی یا پیش‌آگهی مستقل عمل کنند، نیازمند مقایسه آن‌ها در مجموعه‌های بالینی مستقل و دارای اطلاعات دقیق بالینی است.

از عوامل مهمی که در تنظیم بیان این ژن‌ها نقش دارند میکروRNAها هستند. میکروRNAها در سرطان‌های مختلف، از جمله سرطان معده، نقش مهمی دارند. درک بهتر از نقش میکروRNAها در تنظیم بیان ژن‌ها و فعالیت‌های سلولی، می‌تواند به شناخت بهتر از مکانیسم‌های سرطان معده و توسعه روش‌های جدید تشخیص و درمان این نوع سرطان کمک کند (۳۵).

نتایج نشان داد که میکروRNAهای hsa-miR-454-3p، hsa-miR-19a-3p، hsa-miR-301-5p و hsa-miR-19b-3p تکرار و فراوانی بیشتری در میان ژن‌ها داشتند و لذا دارای اهمیت بیشتری هستند (تصویر شماره۶). یکی از این میکروRNAها، hsa-miR-454-3p بود که مطالعات نشان داده اند که می تواند به عنوان یک ژن سرکوبگر تومور در سرطان معده عمل کند(۳۶). همینطور مطالعات نشان داده اند که miR-19a-3p می تواند به عنوان یک ژن پیشرونده سرطان در سرطان معده عمل کند. بیان بالای miR-19a-3p در بافت های سرطان معده با پیشرفت بیماری و پیش آگهی ضعیف بیماران مرتبط است. یکی از میکرو RNAهای مهم miR-301-5p است که در سرطان معده نقش قابل توجهی ایفا می‌کند. تحقیقات نشان داده‌اند که این میکرو RNA می‌تواند به عنوان یک آنکومیر عمل کند، به این معنی که می‌تواند به رشد و پیشرفت تومورهای سرطانی کمک کند(۳۷).

miR-19b-3p به عنوان یک میکرو RNAپیشرونده تومور شناخته شده است. این میکروRNA در سرطان معده به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی کننده پیشرفت بیماری عمل می‌کند. در سرطان معده، بیان بالای miR-19b-3pبا پیشرفت بیماری و متاستاز تومور مرتبط است . miR-19b-3pبا هدف قرار دادن ژن‌های کلیدی در مسیرهای سیگنالی مرتبط با سرطان، رشد و پیشرفت تومور را افزایش می‌دهد(۳۸).

این شواهد از ارتباط زیستی این میکروRNAها با سرطان معده حمایت می‌کنند، اما نتایج مطالعه حاضر صرفاً بر اساس روابط پیش‌بینی‌شده در یک شبکه محاسباتی به دست آمده‌اند و بنابراین نمی‌توان از آنها به‌تنهایی برای اثبات نقش عملکردی یا کاربرد بالینی این مولکول‌ها استفاده کرد. در نتیجه، میکروRNAهای شناسایی‌شده در این پژوهش را می‌توان به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های بالقوه و کاندیداهای مناسب برای مطالعات آینده در نظر گرفت. بررسی بیان آنها در نمونه‌های مستقل بیماران، ارزیابی ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی و انجام مطالعات عملکردی می‌تواند در تعیین اهمیت واقعی آنها در سرطان معده مؤثر باشد.

در این مطالعه، با استفاده از تحلیل ترانسکریپتوم داده‌های PBMC افراد مبتلا به سرطان معده و افراد سالم، ژن‌های با بیان متفاوت، مسیرهای زیستی و ژن‌های کلیدی مرتبط با بیماری شناسایی شدند. ژن‌های با افزایش بیان عمدتاً با فرایندهای مرتبط با پاسخ ایمنی و ژن‌های با کاهش بیان عمدتاً با فرایندهای مرتبط با انتقال اسیدهای چرب مرتبط بودند. همچنین، هفت ژن کلیدی شامل *MKI67* ، *CDC20*، *CDC6*، *MYBL2*، *DTL*، *CCNA2* و *CDKN3* در داده‌های عمومی GEPIAنیز الگوی بیان متفاوتی نشان دادند.

علاوه بر این، miR-454-3p، miR-19a-3p، miR-301-5p و miR-19b-3p به‌عنوان میکروRNAهای دارای ارتباط بالقوه با ژن‌های کلیدی شناسایی شدند. برخی از این مولکول‌ها در مطالعات پیشین نیز مرتبط با سرطان معده گزارش شده‌اند و می‌توانند اهداف مناسبی برای بررسی‌های بیشتر باشند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

اعتبارسنجی در مجموعه‌های بالینی مستقل، با استفاده از نمونه‌های بافتی و گردش خون و روش‌های تجربی مانند qRT-PCR یا ایمنوهیستوشیمی، همراه با انجام مطالعات عملکردی، برای تعیین ارزش واقعی ژن‌ها و میکروRNAهای شناسایی‌شده ضروری است.

References

1- Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R . Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. Int J Mol Sci 2020; 21(11): 4012 PMID: 32512697.

2- Lu Y, Lu F, Zeng S, Sun S, Lu L, & Liu L. Genetics and gastric cancer susceptibility. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 2015; 8(6):8377-8383 PMID: 26309491.

3- Dufva M.Introduction to microarray technology. Methods Mol Biol 2009;529: 1-22 PMID: 19381982.

4- Ayrmelo N, Hossein Mazdarani H, Mola J, Delavari A. Investigating the effect of hypoxia on the expression changes of 107 miR- in gastric cancer cell lines 45 MKN and AGS. J Babol Univ Med Sci 2014;17(10):39-45.

5- Angelo G, Di Rienzo, V Ojetti. Microarray Analysis in Gastric Cancer: A Review. World J Gastroenterol 2014; 20(34):11972-11976 PMID: 25232233.

6- Camarillo C, Swerdel M, Hart R. Comparison of microarray and quantitative real-time PCR methods for measuring MicroRNA levels in MSC cultures. Methods in molecular biology 2011; 698: 419-429.

7- Amini A, Golestani B, Baradaran B.Investigating the expression levels of miR-143 and miR-338 in tumor tissue and tumor margins of gastric cancer patients. Ardabil University of Medical Sciences 2016;66.(persian)

8- Wang F, Xue Q, Xu D, Jiang Y, Tang C, Liu X. Identifying the hub gene in gastric cancer by bioinformatics analysis and in vitro experiments. Cell Cycle 2020;19(11): 1326-1337 PMID: 32293980.

9- Shah K, Haidari A, Sun J, Kazi JU. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. Signal Transduct Target Ther 2021;6(1):412 PMID: 34897277.

10- Prager I, Watzl C. Mechanisms of natural killer cell-mediated cellular cytotoxicity. J Leukoc Biol 2019;105(6):1319-1329 PMID: 31107565.

11- Amedei A, Della Bella C, Silvestri E, Prisco D, D'Elios MM. T cells in gastric cancer: friends or foes. Clin Dev Immunol 2012;2012:690571 PMID: 22693525.

12- Sukri A, Hanafiah A, Kosai NR. The Roles of Immune Cells in Gastric Cancer: Anti-Cancer or Pro-Cancer? Cancers (Basel) 2022;14(16):3922 PMID: 36010915.

13- Keshavjee SH, Moy RH, Reiner SL, Ryeom SW, Yoon SS. Gastric Cancer and the Immune System: The Key to Improving Outcomes? Cancers (Basel) 2022;14(23):5940 PMID: 36497422.

14- Lei ZN, Teng QX, Tian Q, Chen W, Xie Y, Wu K, etal. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer. Signal Transduct Target Ther 2022;7(1):358 PMID: 36209270.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

15- Molaei F, Forghanifard MM, Fahim Y, Abbaszadegan MR. Molecular Signaling in Tumorigenesis of Gastric Cancer. Iran Biomed J 2018;22(4):217-230 PMID: 29706061.

16- Wang M, Busuttil RA, Pattison S, Neeson PJ, Boussioutas A. Immunological battlefield in gastric cancer and role of immunotherapies. World J Gastroenterol 2016;22(28):6373-6784 PMID: 27605873.

17- Du Y, Wei Y. Therapeutic Potential of Natural Killer Cells in Gastric Cancer. Front Immunol 2019;9:3095 PMID: 30719024.

18- Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(1):11-16 PMID: 26453971.

19- Li C, Zhang L, Qiu Z, Deng W, Wang W. Key Molecules of Fatty Acid Metabolism in Gastric Cancer. Biomolecules 2022;12(5):706 PMID: 35625633.

20- Fu D, Hu Z, Xu X, Dai X, Liu Z. Key signal transduction pathways and crosstalk in cancer: Biological and therapeutic opportunities. Transl Oncol 2022;26:101510 PMID: 36122506.

21- Wang X, Liang C, Wang S, Ma Q, Pan X, Ran A,etal. RNA Binding Protein PTBP1 Promotes the Metastasis of Gastric Cancer by Stabilizing PGK1 mRNA. Cells 2024;13(2):140 PMID: 38247832.

22- Sun J, Shi X, Mamun MAA, Gao Y. The role of deubiquitinating enzymes in gastric cancer. Oncol Lett 2020;19(1):30-44 PMID: 31897112.

23- Jiang C, Zhang J, Wang W, Shan Z, Sun F, Tan Y. Extracellular vesicles in gastric cancer: role of exosomal lncRNA and microRNA as diagnostic and therapeutic targets. Front Physiol 2023;14:1158839 PMID: 37664422.

24- Hu B, Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012;3:251-261.

25- Yu C, Chen J, Ma J, Zang L, Dong F, Sun J, etal. Identification of key genes and signaling pathways associated with the progression of gastric cancer. Pathol Oncol Res 2020; 26(3):1903-1919 PMID: 31848941.

26- Wang Y, Wang K, Jin Y, Sheng X. Endoplasmic reticulum proteostasis control and gastric cancer. Cancer Lett 2019;449:263-271 PMID: 30776479.

27- 27. Ntzeros K, Stanier P, Mazis D, Kritikos N, Rozis M, Anesidis E, Antoniou C, Stamatakos M. (2015). MKI67 (marker of proliferation Ki-67). Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology 2015; 19(2):105-116.

28- Ding Z, Wu H, Zhang J, Huang G, Ji D. Expression characteristics of CDC20 in gastric cancer and its correlation with poor prognosis. Int J Clin Exp Pathol 2014 ;7(2):722–727 PMID: 24551295.

29- Borlado L, Méndez J. CDC6: from DNA replication to cell cycle checkpoints and oncogenesis. Carcinogenesis 2007; 29(2), 237-243 PMID: 18048387.

30- Gan Y, Li Y, Li T, Shu G, Yin G.CCNA2 acts as a novel biomarker in regulating the growth and apoptosis of colorectal cancer. Cancer Manag Res 2018;10:5113–5124 PMID: 30464611.

31- Fu Y, Wang B, Fu P, Zhang L, Bao Y, Gao ZZ. Delineation of fatty acid metabolism in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]

gastric cancer: Therapeutic implications. World J Clin Cases 2023;11(20):4800-4813 PMID: 37583992.

32- Zhang X, Lv Q, Huang Y, Zhang L, Zhou H. Akt/FoxM1 signaling pathway-mediated upregulation of MYBL2 promotes progression of human glioma. J Exp Clin Cancer Res 2017;36(1):105 PMID: 28784180.

33- Lu X, Zhang J, Zhang S, Qiao J, Qiu M, Liu X, etal .Identification of novel hub genes associated with gastric cancer using integrated bioinformatics analysis. BMC Cancer 2021; 21(1):697 PMID: 34126961.

34- Ji Y, Gao L, Zhang C, Sun X, Dai L, Ji Z, etal. Identification of the hub genes and prognostic indicators of gastric cancer and correlation of indicators with tumor-infiltrating immune cell levels. J Cancer 2021;12(13):4025-4038 PMID: 34093807.

35- Kipkeeva F, Muzaffarova T, Korotaeva A, Nikulin M, Grishina K, Mansorunov D,etal. MicroRNA in gastric cancer development: mechanisms and biomarkers. Diagnostics 2020;10(11): 891 PMID: 33142817.

36- Shao N, Xue L, Wang R, Luo K, Zhi F, Lan Q. MIR-454-3P is an exosomal biomarker and functions as a tumor suppressor in glioma. Mol Cancer Ther 2019; 18(2): 459-469 PMID: 30413650.

37- Huang Y, Du X, Chen X, Chen C, Wang H, Yang Y, etal. MiR-301a-5p/SCIN promotes gastric cancer progression via regulating STAT3 and NF-κB signaling. J Cancer 2021;12(18): 5394-5403 PMID: 34405002.

38- Duca R, Massillo C, Dalton G, Farré P, Graña K, Gardner K, etal.MiR-19b-3p and miR-101-3p as potential biomarkers for prostate cancer diagnosis and prognosis. Am J Cancer Res 2021;11(6):2802–2820 PMID: 34249429.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-31]