



Evaluation of PRR11 gene expression changes and its relationship with tumor size in patients with gastric adenocarcinoma

Abstract

Article Info

Introduction: Gastric cancer is one of the most common gastrointestinal tract neoplasms. Because of its invasion, and nonspecific symptoms and signs, the disease is often diagnosed at an advanced stage with short survival. PRR11 participates in the initiation and progression of lung cancer and breast cancer by regulating important genes involved in cell cycles and tumorigenesis. In this research, we studied the expression of this gene in samples of gastric adenocarcinoma.

Methods: In this case-control study, 100 samples including 50 samples of gastric tumor tissue and 50 samples of normal tissue from the patients were prepared. Next, RNA was extracted from tissue and cDNA was made. Finally, using quantitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (qRT-PCR), gene expression measurements were performed for PRR11 and GAPDH. Paired t test was used for data analysis. We also performed a data mining study to determine PRR11 expression in gastric cancer patients.

Results: The rate of PRR11 gene expression in tumor samples were significantly increased as compared to normal tumor margins ($p<0.001$) and 11-fold change up-regulation has been calculated for this gene. Furthermore, the expression level of PRR11 has a positive correlation with gastric tumor size ($p<0.001$).

Conclusions: Overall, the results of this study showed that the PRR11 acts as an oncogene in gastric cancer and PRR11 targeting could be used as a strategy to counteract the progression of gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer, PRR11, Gene expression.

Authors:

Zeynab Afshari¹

Somayyeh Moosaie¹

Abdollah Abbasi¹

Manuchehr Ghojaie¹

Arezoo Farhadi²

Mohammad Foad Heidari³

Hosein Esmaeili⁴

Javad Behroozi^{5,6}

Mehrdad Nasrollahzadeh Sabet^{6*}

Affiliations

1-Department of Biology, Faculty of Science, Bonab Branch, Islamic Azad University, Bonab, Iran.

2-Department of Genetics and Biotechnology, Faculty of Life Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran.

3-Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Health Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

4-Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.

5-Department of Medical Genetics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.

6-Department of Genetics and Biotechnology, School of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail: dr.m.sabet@ajaums.ac.ir



بررسی تغییرات بیان ژن PRR11 و ارتباط آن با اندازه تومور در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم معده

اطلاعات مقاله

چکیده

زینب افشاری^۱
سمیه موسایی^۱
عبدالله عباسی^۱
منوچهر قوجایی^۱
آرزو فرهادی^۲
محمد فواد حیدری^۳
حسین اسماعیلی^۴
جواد بهروزی^۵
مهرداد نصرالله زاده ثابت^{۶*}

مقدمه: یکی از سرطان‌های شایع دستگاه گوارش سرطان معده می‌باشد که به علت تهاجمی بودن و نداشتن علائم بالینی مشخص، اغلب بیماران در زمان مراجعه، در مرحله پیشرفته بیماری بوده و از طول عمر کوتاهی برخوردار هستند. ژن PRR11 از طریق تنظیم ژن‌های دیگر در گیر در چرخه سلولی و تومورزایی، در شروع و پیشرفت سرطان نقش دارد. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تغییرات بیان این ژن و ارتباط آن با اندازه تومور در نمونه‌های سرطان معده می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مورد-شاهدی ۱۰۰ نمونه شامل ۵۰ نمونه از بافت توموری معده و ۵۰ نمونه از بافت حاشیه‌ای سالم آن از این بیماران تهیه گردید. از بافت‌های موردنظر RNA استخراج شد. سپس cDNA آن‌ها ساخته شد. در نهایت با استفاده از تکنیک qRT-PCR بیان ژن‌های PRR11 و GAPDH استفاده گردید. همچنین یک مطالعه داده کاوی به منظور بررسی بیان PRR11 در بیماران مبتلا به سرطان معده انجام شد.

یافته‌ها: میزان بیان ژن PRR11 در نمونه‌های توموری نسبت به بافت سالم حاشیه تومور افزایش چشمگیری پیدا کرد ($p < 0.001$). میزان بیان این ژن در نمونه‌های توموری ۱۱ برابر نمونه‌های سالم مجاور بود. همچنین، سطح بیان این ژن دارای همبستگی مثبت با اندازه تومور معده بود ($p < 0.001$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی نتایج این مطالعه نشان داد ژن PRR11 به عنوان یک انکوژن در سرطان معده عمل می‌کند و هدف‌گیری ژن PRR11 می‌تواند به عنوان راهکار مقابله با پیشرفت سرطان معده باشد.

کلیدواژگان: سرطان معده، PRR11، بیان ژن

وابستگی سازمانی نویسنده‌گان

- ۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد بناب، دانشگاه آزاد اسلامی، بناب، ایران.
- ۲- گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوای، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران.
- ۳- گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.
- ۴- مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران.
- ۵- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
- ۶- گروه فناوری‌های نوین و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران.

پست الکترونیک: dr.m.sabet@ajaums.ac.ir

پیشرفت سرطان ریه و همچنین انتقال ایتیلیال به مزانشیمال در سرطان پستان شرکت می‌کند. مطالعات انجام شده بر روی نقش PRR11 در بقای بیماران مبتلا به سرطان معده نشان داده است که این ژن می‌تواند یک فاکتور پیش‌گویی کننده در سرطان معده باشد (۹، ۱۰)، با این حال اطلاعات دقیقی در مورد بیان آن در سرطان معده وجود ندارد. این ژن دارای ۱۰ اگزون و ۹ ایترنون می‌باشد. mRNA تولید شده توسط این ژن دارای طول ۲۴۰۸ جفت باز است و دارای ساختار چارچوب خواندن باز می‌باشد که ۳۶۰ اسید آمینه را کد می‌کند. ساختار این پروتئین دارای یک سیگنال استقرار در هسته (NLS)، دو ناحیه غنی از پرولین (PRs) و یک دومین انگشت (ZFD) را دارد (۱۱، ۸). هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تغییرات می‌باشد. پیش از اینکه در سرطان معده و ارتباط آن با اندازه تومور بیان ژن PRR11 مذکور شود، این اطلاعات مطالعه حاضر یک مطالعه موردنظر شاهدی می‌باشد که نمره‌های مورد استفاده با همکاری بانک تومور بیمارستان امام خمینی (ره) شهر تهران جمع آوری گردید. نمونه‌های مربوط به بافت آدنوکارسینوم معده به همراه بافت سالم مجاور از ۵۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) که تحت عمل جراحی کارسینوم معده قرار گرفته بودند، جمع آوری گردیدند. مرحله بندی (staging) نمونه‌ها تحت نظر پزشک پاتولوژیست انجام شد. معیارهایی که برای ورود نمونه به مطالعه وجود داشت، شامل آدنوکارسینوم‌های معده از نوع منتشره بودند که قبل از جراحی تحت شیمی درمانی قرار نگرفته بودند. این نمونه‌ها پس از تایید توسط پاتولوژیست با استفاده از تانک ازت به آزمایشگاه منتقل شده و در فریزر با دمای -۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA : RNA تام طبق پروتکل محلول استخراج RNA-plus (RNX-plus) شرکت سیناژن (ایران) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استخراج گردید. قبل از انجام استخراج نمونه‌های بافتی با استفاده از نیتروژن مایع و هاون به صورت پودر درآمد. RNA استخراج شده با استفاده از ژل الکتروفوروز و دستگاه نانو دراپ تحت کنترل کیفی و کمی قرار گرفت و تا مرحله سنتز cDNA در دمای -۸۰ درجه سانتی گراد نگهداری گردید. جهت ساخت cDNA از کیت شرکت BIOFACT (کره) استفاده گردید. برای اینکار ۱۰۰۰ نانوگرم از RNA استخراج شده با Random Master Mix، Hexamer dT و الیگو ۵۰ درجه سانتی گراد (جهت رونویسی معکوس) انکوبه گردید. در نهایت مخلوط واکنش به مدت ۳۰ دقیقه در در

مقدمه

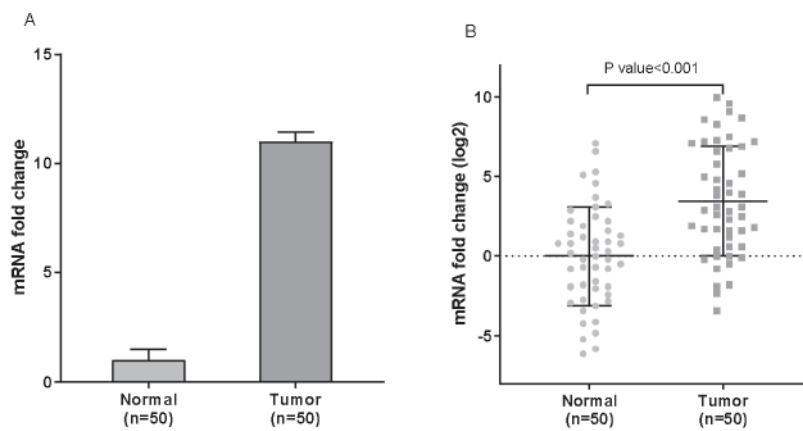
سرطان معده چهارمین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد. اصلی‌ترین علت بالا بودن میزان مرگ و میر ناشی از این سرطان، تشخیص دیر هنگام و نبود گزینه‌های درمانی موثر می‌باشد (۱). درمان این بیماری اغلب با استفاده از ترکیبات دارویی و جراحی می‌باشد که باعث افزایش میزان بقاء در بیماران مبتلا به سایر انواع سرطان شده است. از این‌رو نیاز به درمان‌هایی که به طور مشخص سرطان معده را هدف قرار می‌دهند، به وضوح احساس می‌شود. وجود یک پروفایل مولکولی جامع در مورد سرطان معده، می‌تواند اطلاعات مهمی را در رابطه با مسیرهای بیماری و اهداف و استراتژی‌های درمانی جدید در اختیار ما قرار دهد (۲، ۳).

از نظر بافت شناسی بیش از ۹۰ درصد نئوپلاسم‌های بدخیم معده را آدنوکارسینوما شامل می‌شود و بطور کلی اصطلاح سرطان معده در ارتباط با آدنوکارسینوما بکار برده می‌شود. آدنوکارسینومای معده را به دو دسته نوع روده‌ای^۱ و نوع منتشره^۲ تقسیم می‌کنند و این دو گونه از نظر روند پاتوژنز و ژنتیکی درگیر در ایجاد بیماری کاملاً متفاوت می‌باشند (۴). فراوانی نوع روده‌ای سرطان معده رو به کاهش بوده و به طور عمده با نوع رژیم غذایی و آلودگی به هلیکوبکتر پیلوری ارتباط دارد. مکانیسم مولکولی دقیق سرطان معده همچنان نامشخص است و به همین علت به عنوان یک فرآیند پیچیده چند مرحله‌ای ناشی از میان کنش بین محیط و ژنتیک در نظر گرفته می‌شود. آلودگی با هلیکوبکتر پیلوری، ویروس ایشتنین بار و همچنین نوع رژیم غذایی به عنوان عوامل اصلی محیطی در نظر گرفته می‌شوند (۵).

مکانیسم‌های مختلفی در پاتوژنز سرطان معده نقش دارند. تغییر در تنظیم بیان ژن‌ها یکی از مشخصه‌های این سرطان می‌باشد. در اوایل سال ۲۰۰۰ مطالعات اولیه با استفاده از میکروارای برنامه‌های بیان ژنی متفاوتی را در سرطان معده مشخص کرد که با نوع خاصی از زیرگروه‌های هیستولوژیکی، وضعیت تومور و یا وضعیت بالینی در ارتباط بودند (۶، ۷).

در سال ۲۰۱۳ پروتئین غنی از پرولین (PRR11) به عنوان یک ژن جدید توسط Ji Ying و همکارانش شناسایی شد، که کشف کردنده PRR11 نقش مهمی در پیشرفت چرخه سلولی و تومور زایی دارد (۸). این پروتئین به علت نقش آنکوژنیک آن به عنوان یک هدف جدید بالقوه در تشخیص و درمان سرطان ریه انسان مشخص شده است. PRR11 از طریق تنظیم ژن‌های مهم درگیر در چرخه سلولی و تومور زایی، در آغاز و

1. Intestinal type
2. Diffuse type



شکل شماره ۱- تغییرات بیان ژن OGG1 در نمونه‌های توموری نسبت به بافت سالم مجاور

داده کاوی^۳ بیوانفورماتیکی بیان ژن: به منظور بررسی بیشتر تغییرات بیان ژن PRR11 در نمونه‌های سالم و سرطانی از داده‌های توالی یابی ترانسکرپتوم سرطان استفاده شد. در ابتدا خواشن‌های توالی یابی مربوط به ۸۰ جفت نمونه آدنوکارسینوم معده و بافت سالم مجاور آن از پایگاه داده GEO^۴ بازیابی گردید. پس از مراحل کنترل کیفی داده‌ها و حذف خواشن‌های گردید. آنچه باقی ماند از نرم افزار Hisat2^۵ جهت مکان یابی این خواشن‌ها بر روی ژنوم مرجع استفاده گردید. جهت تخمین دقیق تر میزان بیان ژن، خواشن‌های دوتایی با استفاده از نرم افزار MarkDuplicate^۶ حذف شدند. در نهایت میزان بیان ژن RPP11 در هر کدام از نمونه‌ها بر حسب تعداد نسخه در هر میلیون خوаш (TPM) محاسبه گردید.

آنالیز آماری: جهت بررسی آماری داده‌ها از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۸ استفاده شد. برای تعیین معنی دار بودن تغییرات بیان ژن در نمونه‌های توموری نسبت به نمونه‌های سالم از آزمون آماری T جفت شده برای نمونه‌های توموری و سالم به دست آمده از یک بیمار و از آزمون آماری T جفت نشده برای نمونه‌های توموری و سالم بیماران مختلف استفاده گردید. برای بررسی ارتباط میزان بیان ژن PRR11 با اندازه تومور از آنالیز همسنتگی استفاده شد. در تمامی موارد $p < 0.05$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جهت بررسی اختصاصی و تک محصول بودن محصولات

3.Data Mining

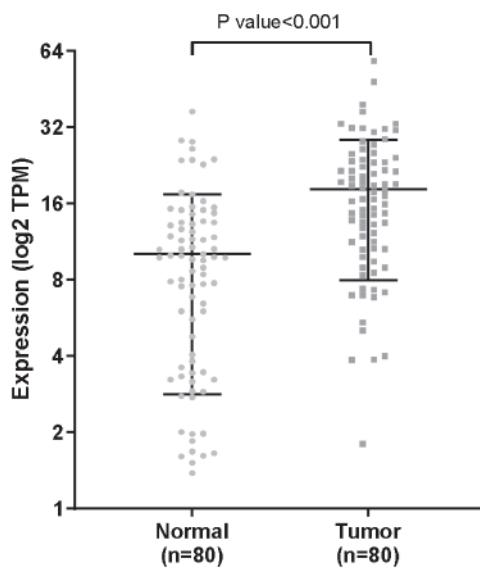
.4Gene Expression Omnibus

درجه سانتی گراد (جهت غیرفعال شدن آنزیم نسخه بردار معکوس توسط تیمار حرارتی) تیمار شد. محصول حاصل در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

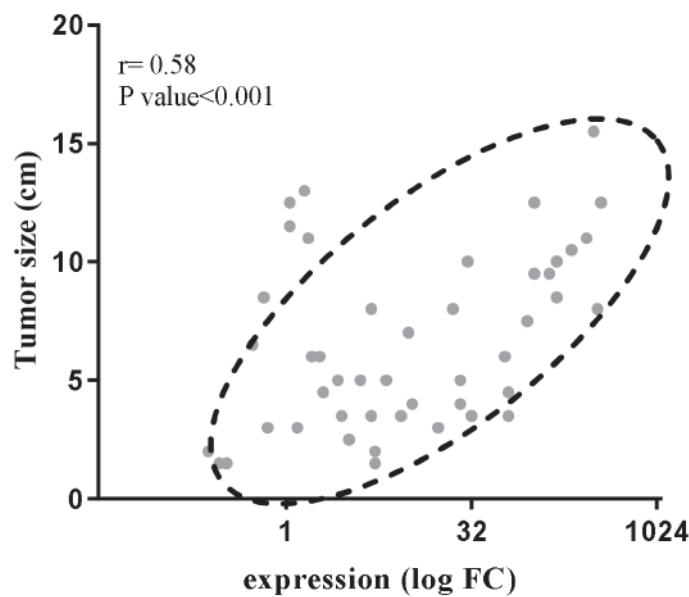
بررسی میزان بیان ژن: سطوح بیان ژن‌ها با تکنیک qRT-PCR^۱ و به وسیله توموسایکل Step One Plus شرکت Applied Biosystems (آمریکا) اندازه گیری شد. حجم نهایی هر کدام از واکنش‌ها ۲۰ میکرولیتر بود که شامل ۱۰ میکرولیتر مستر میکس BIOFACT^۲، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رو به جلو و رو به عقب، ۶ میکرولیتر آب عاری از نوکلئاز و همچنین ۲ میکرولیتر از cDNA^۳ ساخته شده بود. دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد و به مدت ۱۵ دقیقه انجام گردید. در ادامه ۴۰ چرخه تکثیر شامل دناتوراسیون در دمای ۹۰ درجه به مدت ۲۰ ثانیه و اتصال و طویل سازی در دمای ۶۰ درجه به مدت ۴۰ ثانیه انجام شد. در نهایت بررسی منحنی ذوب در دمای ۶۰ تا ۹۵ درجه سانتی گراد انجام شد. کمی سازی نسبی بیان ژن‌ها با استفاده از روش $\Delta\Delta^{CT}$ ^۴ انجام گردید. در این تحقیق از ژن GAPDH^۵ به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. طراحی پرایمر با توجه به توالی ژن‌های انسانی و با استفاده از ابزار Primer BLAST^۶ و سایت NCBI^۷ انجام گردید. توالی پرایمر رو به جلو برای ژن GAPDH به صورت ۵' ACACCCACTCCTCACCTTG و ۳' TCCACCAC به صورت ۵' CCTGTTGCTGTAG و ۳' CGTATCTGCCACCGAGAACTT^۸ بود. همچنین پرایمرهای رو به جلو و رو به عقب به صورت ۵' RPP11^۹ به ترتیب دارای توالی ۵' CGTATCTGCCACCGAGAACTT^{۱۰} و ۳'

1.Quantitative Real Time reverse transcriptase polymerase chain reaction

2.National Center for Biotechnology Information



شکل شماره ۲- بیان ژن PRR11 در ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان معده شامل جفت نمونه‌های توموری و بافت سالم مجاور



شکل شماره ۳- مدت زمان بقاء کلی در بیماران با بیان بالا و پایین ژن OGG1

در نمونه‌های سرطانی نسبت به نمونه‌های سالم سنجیده شد. نتایج مطالعه مانشان داد که به طور میانگین میزان بیان ژن PRR11 در نمونه‌های تومور ۱۱ برابر بیشتر از نمونه‌های سالم می‌باشد (شکل ۱-۱). همچنین آنالیز آماری این نتایج نشان داد که این افزایش بیان از نظر آماری معنی دار ($p < 0.001$)

واکنش PCR، منحنی‌های ذوب مربوط به هر دو ژن کنترل و هدف مورد بررسی قرار گرفت و محصولات به دست آمده بر روی ژل آکارز الکتروفورز شده و بر اساس اندازه تکثیر اختصاصی هر دو ژن تایید گردید. در مرحله بعد چند برابری¹ بیان ژن هدف ۱.Fold Change

دارد (۸). در حالی که گزارش شده است که PRR11 در سرطان ریه دارای بیان افزایش یافته می‌باشد، مکانیزم‌های احتمالی برای این بیان افزایش یافته گزارش نشده است و علاوه بر این، برای ارزیابی اهمیت بالینی PRR11، انجام مطالعات گستردگرتری ضروری است (۱۶).

Zhang و همکارانش نشان دادند که PRR11 به طور دوره ای در طی پیشرفت چرخه سلولی بیان می‌شود. بیان PRR11 در مرحله M به اوج رسید و از مرحله G1 تا S نسبتاً پایین بود (۱۱). نکته جالب توجه دیگر این که نتایج پروفایلهای FACS نشان می‌دهند، خاموش کردن بیان PRR11 باعث توقف مهار S فاز در سلول‌های HeLa و سلول‌های سرطانی ریه و متوقف شدن گذر از مرحله M / G2 در سلول‌های HeLa H1299 می‌شود، که نشان دهنده نقش PRR11 در پیشرفت چرخه سلولی می‌باشد. در تطابق با این موضوع مطالعه دیگری نشان داد که خاموش کردن بیان PRR11 نیز سبب تأخیر رشد در سلول‌های HeLa و سلول‌های سرطانی ریه می‌شود، که نشان می‌دهد که پس از مهار PRR11 چرخه سلولی متوقف می‌گردد (۱۷).

انکوژن، شکل جهش یافته‌ی یک ژن طبیعی سلولی به نام پروتوانکوژن است که در گسترش سرطان شرکت می‌کند. پروتوانکوژن‌ها رشد و تمایز سلولی را کنترل می‌کنند و بیشتر آن‌ها در طول تکامل حفظ شده‌اند که این امر نشان دهنده اهمیت نقش آن‌ها در فرآیندهای اساسی سلولی می‌باشد (۱۸). جهش‌هایی که در پروتوانکوژن‌ها رخ داده آن‌ها را به انکوژن تبدیل می‌کنند و اختلالاتی را در رشد و تمایز سلولی ایجاد می‌کنند که غالباً در سلول سرطانی مشاهده می‌شوند (۱۹). درواقع انکوژن، ژن جهش یافته‌ای است که محصول پروتئینی آن در مقادیر بالاتری تولید می‌شود یا فعالیت آن افزایش یافته است و بنابراین جهت شروع تشکیل تومور به صورت غالب عمل می‌کند و جهش در یک الی برای ایجاد اثر، کافی است. انکوژن‌ها از های منحصر به فردی هستند که به وسیله جهش‌های تغییردهنده و نه حذف کننده فعالیت پروتئین‌ها ایجاد می‌شود. پروتئین‌هایی که توسط انکوژن‌ها ساخته می‌شوند در مقایسه با محصولات پروتئینی ساخته شده توسط پروتوانکوژن مربوطه، فعالیت بیوشیمیایی بیشتری دارند. تاکنون بیش از ۱۰۰ انکوژن شناسایی شده است (۲۰). در مطالعه حاضر میزان بیان ژن PRR11 در بافت توموری نسبت به بافت سالم افزایش چشمگیری نشان داد، از این‌رو می‌توان نتیجه‌گیری نمود که این ژن در سرطان معده نقش انکوژنی ایفا می‌کند.

اندازه تومور یکی از فاکتورهای نشان دهنده میزان پیشرفت سرطان می‌باشد. همچنین اندازه تومور عامل مهمی جهت

می‌باشد (شکل شماره ۱B).

در ادامه به منظور تایید یافته‌های مطالعات بالینی میزان بیان ژن PRR11 از طریق آنالیزهای بیوانفورماتیکی و داده کاوی در ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان معده انجام گرفت و نتایج به دست آمده در آزمایشگاه را تایید نمود. این نتایج نشان داد که میزان بیان این ژن در بافت توموری بیماران مبتلا به سرطان معده افزایش قابل توجه و معنی داری ($p < 0.001$) را نسبت به بافت سالم مجاور نشان می‌دهد (شکل شماره ۲). میانگین بیان این ژن در نمونه‌های سالم ۱۰ رونوشت در هر میلیون^۱ خوانش بود که در نمونه‌های سرطانی به ۱۸ رونوشت در هر میلیون افزایش پیدا کرده بود.

در نهایت ارتباط بیان ژن PRR11 با اندازه تومور مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این بررسی نشان داد ارتباط مستقیم و معنی داری بین بیان ژن و اندازه تومور وجود دارد (شکل شماره ۳). ارتباط این دو فاکتور با بررسی ضریب همبستگی نشان از همبستگی بالا ($r = 0.58$) و معنی دار ($p < 0.001$) بود.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان معده یکی از شایع‌ترین انواع سرطان است که هر ساله باعث مرگ و میر فراوانی در بین زنان و مردان می‌شود و علیرغم پیشرفت‌های بسیاری که در مورد تشخیص زود هنگام و درمان مناسب این بیماری صورت گرفته است، کماکان سرديسته علل مرگ به علت سرطان در کشورهای در حال توسعه است (۱۲). با اینکه هر روز راهکارهای جدیدتری در برخورد با سرطان معده معرفی می‌شود ولی هنوز هم این بیماری جان عده‌ی زیادی را در معرض خطر قرار داده است. شاید توجه بیشتر به ساختار ریزمولکولی و اساس زیست شناسی این بیماری باعث شود تا بلکه بتوان با دانسته‌های بیشتری در مورد چگونگی پیدایش این بیماری از سطح سلول‌ها، اطلاعات گستردگری در مورد ایجاد رشد و بیماری‌زایی این بیماری مهلك بدست آورد (۱۳). آسیب شناسی مولکولی نه تنها در فهم روند بیماری‌ای مولکولی مناسبی را نیز بدهد. از این رو مارکرهای مولکولی مختلفی در سرطان معده مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۱۴، ۱۵). با توجه به نقش ژن PRR11 در سایر سرطان‌ها، بررسی بیان این ژن می‌تواند مارکرهای مولکولی جدیدی را جهت تشخیص یا پیش‌آگهی بیماری معرفی کند.

PRR11 یک مولکول پروتئینی نسبت جدید است که ممکن است در پاتوژنی سرطان نقش داشته باشد و در حال حاضر تنها چند مقاله توصیف کننده نقش PRR11 در سرطان ریه وجود

1. Transcript Per Million (TPM)

انتخاب نوع درمان نیز هست (۲۱). بیان برخی ژن‌ها می‌تواند تعیین کننده سایز تومور و پیشرفت آن باشدند شناسایی و تعیین ارتباط این ژن‌ها می‌تواند در پیش‌گویی پیشرفت بیماری مهم باشد (۲۲). در مطالعه حاضر مشخص گردید ارتباط مستقیمی بین بیان ژن PRR11 و سایز تومور معده وجود دارد. این ارتباط نشان می‌دهد با افزایش اندازه تومور میزان بیان این انکوژن نیز افزایش می‌یابد. پس می‌توان نتیجه‌گیری نمود که ژن PRR11 یکی از فاکتورهای تعیین کننده در پیشرفت سرطان معده است. همراستا با تحقیق حاضر، مطالعه Zhu و همکارانش نشان داد که ارتباط مستقیمی بین بیان ژن PRR11 و اندازه تومور تخم丹 وجود دارد.

نتایج مطالعه ما نیز با مطالعات قبلی در توافق بود، در مطالعه ما نیز نقش انکوژنی برای این ژن پیشنهاد گردید. مطالعه ما نشان داد میزان بیان ژن PRR11 در بافت تومور نسبت به بافت سالم چندین برابر بیان می‌شود، این افزایش بیان با افزایش اندازه تومور در ارتباط بود که تایید کننده نقش انکوژنی این ژن می‌باشد. شاید هدف گیری این ژن و پروتئین حاصل از آن باعث مهار سرطان معده گردد.

تقدیر و تشکر

محققان مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی بیمارانی که با اهدای نمونه زمینه را برای انجام این تحقیق مهیا کردند اعلام می‌نمایند.

- 12.Piazuelo, M.B. and P. Correa, Gastric cancer: overview. *Colombia Medica*, 2013. 44(3): p. 192-201.
- 13.Ushijima, T. and M. Sasako, Focus on gastric cancer. *Cancer cell*, 2004. 5(2): p. 121-125.
- 14.McLean, M.H. and E.M. El-Omar, Genetics of gastric cancer. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2014. 11(11): p. 664.
- 15.Carcas, L.P., Gastric cancer review. *Journal of carcinogenesis*, 2014. 13.
- 16.Zhu, J., et al., PRR11 overexpression facilitates ovarian carcinoma cell proliferation, migration, and invasion through activation of the PI3K/AKT/β-catenin pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018. 49(2): p. 696-705.
- 17.Wang, C., et al., The oncogenic potential of PRR11 gene in tongue squamous cell carcinoma cells. *Journal of Cancer*, 2019. 10(11): p. 2541.
- 18.Román, M., et al., KRAS oncogene in non-small cell lung cancer: clinical perspectives on the treatment of an old target. *Molecular cancer*, 2018. 17(1): p. 1-14.
- 19.Chang, H.R., et al., Targeting Non-Oncogene Addiction for Cancer Therapy. *Biomolecules*, 2021. 11(2): p. 129.
- 20.Orlando, E., et al., Oncogene addiction as a foundation of targeted cancer therapy: The paradigm of the MET receptor tyrosine kinase. *Cancer letters*, 2019. 443: p. 189-202.
- 21.Wang, Q., et al., Tumor evolution of glioma-intrinsic gene expression subtypes associates with immunological changes in the microenvironment. *Cancer cell*, 2017. 32(1): p. 42-56. e6.
- 22.Dorosti, S., et al., Application of gene expression programming and sensitivity analyses in analyzing effective parameters in gastric cancer tumor size and location. *Soft Computing*, 2020. 24(13): p. 9943-9964.

منابع

- 1- Crew, K.D. and A.I. Neugut, Epidemiology of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2006. 12(3): p. 354.
- 2.Van Cutsem, E., et al., Gastric cancer. *The Lancet*, 2016. 388(10060): p. 2654-2664.
- 3.Orditura, M., et al., Treatment of gastric cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 2014. 20(7): p. 1635.
- 4.Correa, P., Gastric cancer: overview. *Gastroenterology Clinics of North America*, 2013. 42(2): p. 211.
- 5.Wei, D., et al., Drastic down-regulation of Krüppel-like factor 4 expression is critical in human gastric cancer development and progression. *Cancer research*, 2005. 65(7): p. 2746-2754.
- 6.Cho, J.Y., et al., Gene expression signature-based prognostic risk score in gastric cancer. *Clinical cancer research*, 2011. 17(7): p. 1850-1857.
- 7.Hippo, Y., et al., Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. *Cancer research*, 2002. 62(1): p. 233-240.
- 8.Ji, Y., et al., PRR11 is a novel gene implicated in cell cycle progression and lung cancer. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2013. 45(3): p. 645-656.
- 9.Zhou, F., et al., Proline-rich protein 11 regulates epithelial-to-mesenchymal transition to promote breast cancer cell invasion. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2014. 7(12): p. 8692.
- 10.Song, Z., et al., PRR11 is a prognostic marker and potential oncogene in patients with gastric cancer. *PLoS One*, 2015. 10(8): p. e0128943.
- 11.Zhang, C., et al., PRR11 regulates late-S to G2/M phase progression and induces premature chromatin condensation (PCC). *Biochemical and biophysical research communications*, 2015. 458(3): p. 501-508.