Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(2):131-148
doi:10.34172/jhbmi.2024.19
Medical Informatics Research Center, Kerman University of Medical Sciences

Original article

Bioinformatics Analysis of Metabolic Signaling Pathways in Glioblastoma Cancer Stem Cells

Mehdi Nizamali[1], Mahnaz Mohammadi[2]*, Masoumeh Nezhad Ali Lampajani[2]

1. M.Sc. in Biology, Department of Biology, Islamshahr branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran
2. Assistant Professor, Ph D. in Biology, Department of Biology, Islamshahr branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 9 Jun 2024

Accepted: 3 Aug 2024

Published: 21 Sep 2024

Corresponding Author:

Mahnaz Mohammadi

Email:

m-mohamadi@iiau.ac.ir

Citation: Nizamali M, Mohammadi M, Nezhad Ali Lampajani M. Bioinformatics Analysis of Metabolic Signaling Pathways in Glioblastoma Cancer Stem Cells. Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(2): 131-48. [In Persian]

Abstract

Introduction: Glioblastoma is one of the common brain cancers that has a high mortality rate. In this study, the genes present in the metabolic pathways of glioblastoma stem cells were examined and nominated using bioinformatics analysis.

Method: In this study, an appropriate dataset was selected for analysis by referring to GEO database. This dataset included gene expression profiles in stem cells isolated from glioblastoma patients. Gene clusters with high and low expression were categorized. Rich databases such as Enrichr, STRING, and GEPIA were used for more accurate data evaluation. Finally, candidate genes were isolated.

Results: 1250 genes were highly expressed in cholesterol biosynthesis, inositol triphosphate metabolism, geranyl diphosphate metabolism, zymosterol biosynthesis, and phosphatidylinositol metabolism, and 1030 genes were low in chondroitin sulfate, dermatan sulfate, N acetyl glucosamine, and glycolysis pathways. After evaluating the relationship between protein networks, genes with high and low expression were selected. All these genes were observed in the survival curve, in about 20 months. The survival rate of patients was less than 10%.

Conclusion: The results of this study showed that the DHCR7 gene had a significant increase in expression. However, the ENO2 gene had a significant decrease in expression. The rest of the genes had a relative increase and decrease in expression.

Keywords: Glioblastoma, Cancer Stem Cells, Gene Expression Profiles, Bioinformatics Analysis

© 2024 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقاله پژوهشی

بررسی مسیرهای سیگنالی متابولیسمی در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما به واسطه آنالیزهای بیوانفورماتیک

مهدی نظاملی[۱]، مهناز محمدی[۲]*، معصومه نژادعلی لمفجانی[۲]

۱. کارشناس ارشد زیست شناسی، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۲. دکتری زیست شناسی، استادیار گروه زیست شناسی، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی ، اسلامشهر، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۰

پذیرش: ۱۴۰۳/۵/۱۳

انتشار برخط: ۱۴۰۳/۶/۳۱

نویسنده مسئول:

مهناز محمدی

ایمیل:

mohamadi@iiau.ac.ir

ارجاع: بررسی مسیرهای سیگنالی متابولیسمی در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما به واسطه آنالیزهای بیوانفورماتیک. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۳؛ ۱۱(۲): ۴۸-۱۳۱.

چکیده

مقدمه: گلیوبلاستوما یکی از سرطان‌های شایع مغزی بوده که نرخ مرگ و میر بالایی دارد. در این مطالعه با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیک به بررسی و کاندید نمودن ژن‌های موجود در مسیرهای متابولیسمی سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما پرداخته شد.

روش کار: در این مطالعه با مراجعه به پایگاه داده GEO دیتاست مناسب برای آنالیز انتخاب گردید. این دیتاست شامل پروفایل بیان ژنی در سلول‌های بنیادی جدا شده از بیماران گلیوبلاستوما بود. کلاسترهای ژنی با بیان بالا و پایین دسته‌بندی شدند. برای ارزیابی دقیق‌تر داده از پایگاه های داده غنی همچون Enrichr، STRING و GEPIA استفاده شد. در نهایت ژن‌هایی کاندید و جدا شدند.

یافته‌ها: ۱۲۵۰ ژن در مسیرهای بیوسنتز کلسترول، متابولیسم اینوزیتول تری فسفات، متابولیسم گرانیل گرانیل دی فسفات، بیوسنتز زیموسترول و متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول بیان بالا داشته و ۱۰۳۰ ژن در مسیرهای کوندرویتین سولفات، درماتان سولفات، N استیل گلوکوزآمین، مسیر گلیکولیز بیان پایین داشتند. پس از ارزیابی ارتباط بین شبکه‌های پروتئینی، ژن‌های با بیان بالا و ژن‌های با بیان پایین انتخاب شدند. تمامی این ژن‌ها در منحنی بقاء، در بازه حدود ۲۰ ماه، زنده مانی بیماران کمتر از ۱۰٪ مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ژن DHCR7 به طور معنی‌داری افزایش بیان داشته و ژن ENO2 نیز به طور معنی‌داری کاهش بیان داشته و بقیه ژن‌ها افزایش بیان و کاهش بیان نسبی داشتند.

کلیدواژه‌ها: گلیوبلاستوما، سلول‌های بنیادی سرطانی، پروفایل بیان ژن و آنالیز بیوانفورماتیک

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مقدمه

گلیوبلاستوما شایع‌ترین و متأسفانه بدخیم‌ترین تومور مغزی است که با نام کامل «گلیوبلاستوم مولتی‌فرم» یا (Glioblastoma multiforme) GBM که بیشتر در آقایان مشاهده می‌شود. این تومور داخل بافت مغز تشکیل شده و به تدریج بزرگ‌تر شده و به بافت‌های اطراف نفوذ می‌کند. این تومور در واقع درجه چهارم و بالاترین درجه بدخیمی از تومورهایی است که با نام کلی «گلیوم» خوانده می‌شوند و خود چندین نوع دارند؛ اما در حالت کلی باید گفت درجات پایین‌تر این تومورها به بدخیمی گلیوبلاستوم نیستند، اما می‌توانند به شکل کاملاً بدخیم یعنی گلیوبلاستوم تبدیل شوند [۱]. در اکثر بافت‌های انسانی، سلول‌ها به طور مداوم تقسیم و تکثیر یافته و جایگزین سلول‌های از دست رفته می‌شوند. در سیستم هوشمند بدن جانوران، سلول‌هایی که پیر و فرسوده یا دچار آسیب گشته‌اند و اختلالی در عملکرد آن‌ها رخ داده است، دستور مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز) را برای خود صادر می‌کنند [۲] زمانی سرطان رخ می‌دهد که تکثیر طبیعی سلول‌ها دچار اختلال گشته و به جای تقسیم و تکثیر متعادل، به صورت فزاینده و غیرقابل کنترل تقسیم گردند [۳]؛ یکی از ویژگی‌های سلول‌های سرطانی نامیرایی آن‌ها است، بدین‌گونه که زمانی که باید آپوپتوز در آن‌ها رخ دهد، سلول‌های سرطانی مقاومت کرده و از آپوپتوز فرار می‌کنند [۴]؛ همین عوامل باعث می‌گردد که به صورت آهسته و تدریجی و گاهاً با سرعت زیاد، بافت مورد نظر را تخریب کرده و به صورت تجمع وسیع از سلول‌های سرطانی درآیند که تومور را شکل می‌دهند. سلول‌های سرطانی قابلیت آن را دارند که نه تنها بافتی که در آن هستند را تخریب کرده بلکه به سایر اندام‌های بدن نیز تهاجم کنند [۵]. ویژگی مهم دیگر در سلول‌های سرطانی قابلیت رگ‌زایی توسط آن‌ها است که به واسطه تولید رگ‌های فراوان می‌توانند منابع غذایی را از خون دریافت کرده و بقاء و تکثیر خود را حفظ نمایند [۶]؛ این تومورها و به خصوص در گلیوبلاستوم، مرز مشخصی بین تومور و بافت مغز وجود ندارد و سلول‌های تومور داخل بافت طبیعی مغزی تا فواصل زیاد نفوذ می‌کنند و به این دلیل درمان‌های تکمیلی در اکثر موارد برای کنترل رشد و انتشار این سلول‌ها لازم‌اند. این درمان‌های تکمیلی همان‌طور که اشاره شد شامل پرتودرمانی و شیمی‌درمانی است [۷]. در این میان سلول‌های بنیادی سرطانی نقش قابل توجهی در مقاومت به درمان بازی کرده و حتی می‌توانند باعث عود مجدد بیماری با شدت بالا و تومورهای ثانویه شوند. به همین منظور یافتن مسیرهای سیگنالی و پروتئین‌ها به خصوص در مسیرهای متابولیسمی که به عنوان یک موتور اصلی تأمین انرژی و سوخت و ساز سلول‌ها را بر عهده دارند، می‌تواند کلیدی جدید برای درمان سرطان گلیوبلاستوما به همراه داشته باشند [۸،۹]. سلول‌های بنیادی سرطانی تقریباً یک درصد از جمعیت کل سلول‌های توموری را به خود اختصاص می‌دهند. این سلول‌ها ماهیت مشابه سلول‌های بنیادی را داشته و قابلیت خود نوزایی دارند. همین امر باعث شده است که سلول‌های بنیادی سرطانی به خصوص در سرطان گلیوبلاستوما باعث عود مجدد بیماری و یا تشکیل تومورهای ثانویه شوند [۱۲-۱۰]. بر اساس این فرضیه چون سلول‌های بنیادی در مقایسه با سلول‌های تمایز یافته زندگی طولانی‌تری دارند، تماس با عوامل آسیب‌رسان باعث جهش‌هایی در آن‌ها می‌شود که منجر به ایجاد سلول‌های بنیادی توموری (Brain tumor stem cells) می‌گردد. این سلول‌ها قادر هستند تا با تکثیر و تمایز سریع خود باعث تشکیل تومور شوند. سلول‌های بنیادی همیشه در حال تقسیم نیستند، بنابراین روش‌های درمانی متداول که سلول‌های به سرعت تقسیم شونده را هدف قرار می‌دهند بر آن‌ها اثری ندارند و همین مسئله است که باعث عود تومور می‌گردد. باید توجه کرد که شباهت‌های فنوتیپی و مکانیسمی باعث می‌شود تا اقدام بر علیه سلول‌های بنیادی توموری به آسیب سلول‌های بنیادی عصبی نیز منجر گردد. پس یافتن تفاوت‌های مکانیسمی بین سلول‌های بنیادی عصبی و توموری هم از اهداف درمانی می‌باشند [۱۳،۱۴]. با تشکیل سلول‌های بنیادی توموری ، که چند مکانیسم اپی ژنتیک از جمله هیپو متیلاسیون DNA، تغییر در هیستون‌ها و بیان microRNAs در پاتولوژی مولکولی گلیوما مؤثر هستند. ایجاد جهش در مسیر ساخت واسطه‌های شیمیایی مثل سروتونین، دوپامین، استیل کولین، گلوتامات و گابا نیز خاص گلیو ماها می‌باشد و نشان دهنده اهمیت خاصی است که این مسیرها در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی این تومورها دارند [۱۵]؛ عفونت، التهاب و ترمیم بافتی عوامل مهم دیگری هستند که می‌توانند با ایجاد ناپایداری ژنتیک در ایجاد این سلول‌های توموری دخیل باشند. فرآیندهای بهبود زخم در طی ترمیم بافتی نیز ممکن است با جذب سلول‌های بنیادی باعث تحریک و بی‌نظمی در روند خودنوزایی آن‌ها شوند [۱۶]. شناسایی سلول‌های بنیادی توموری در گلیوبلاستوما به وسیله چند محقق و با استفاده از روش‌های جداگانه بر اساس تشکیل نوروسفیر (Neurosphere)، بیان نشانگرهای سطحی (Clusters de differenciation) و بیان بعضی از ناقل‌های سطح سلولی (Membrain transporters) گزارش شده‌اند. استفاده از نشانگرهای سطحی مشخص شده است که CD133 که در ابتدا برای شناسایی سلول‌های

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

بنیادی استخوان‌ساز معرفی شدند، به وسیله بعضی از سلول‌های بنیادی توموری هم بیان شوند. مشخصه این نشانگر کاهش سریع آن در زمان تمایز سلولی است که آن را شاخص مناسبی برای شناسایی و جدا کردن این سلول‌های بنیادی می‌کند [۱۷]. در یک دهه گذشته استفاده از دانش بیوانفورماتیک کمک شایانی به یافتن انواع بیومارکرها از سطح ژنوم تا پروتئوم را در انواع سرطان‌های مختلف به همراه داشته است [۲۰-۱۸]. به علت شیوع قابل توجه سرطان گلیوبلاستوما در ایران و همچنین مدیریت درمان‌های مختلف که برای این سرطان صورت می‌گیرد، یافتن مکانیسم‌های جدید و به خصوص متابولیسمی در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما فرصت مناسبی را برای هدف قرار دادن این نوع سلول‌ها در تومور گلیوبلاستوما فراهم می‌آورد. این امر موجب شده که در این مطالعه با استفاده از آنالیزهای پیوسته و یکپارچه بیوانفورماتیک به بررسی پروفایل بیان ژن سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما پرداخته و مسیرها و پروتئین‌های اختصاصی در متابولیسم سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما جداسازی و مورد ارزیابی بیشتری قرار گیرد.

روش کار

دیتاست پروفایل بیان ژن سلول های بنیادی گلیوبلاستوما

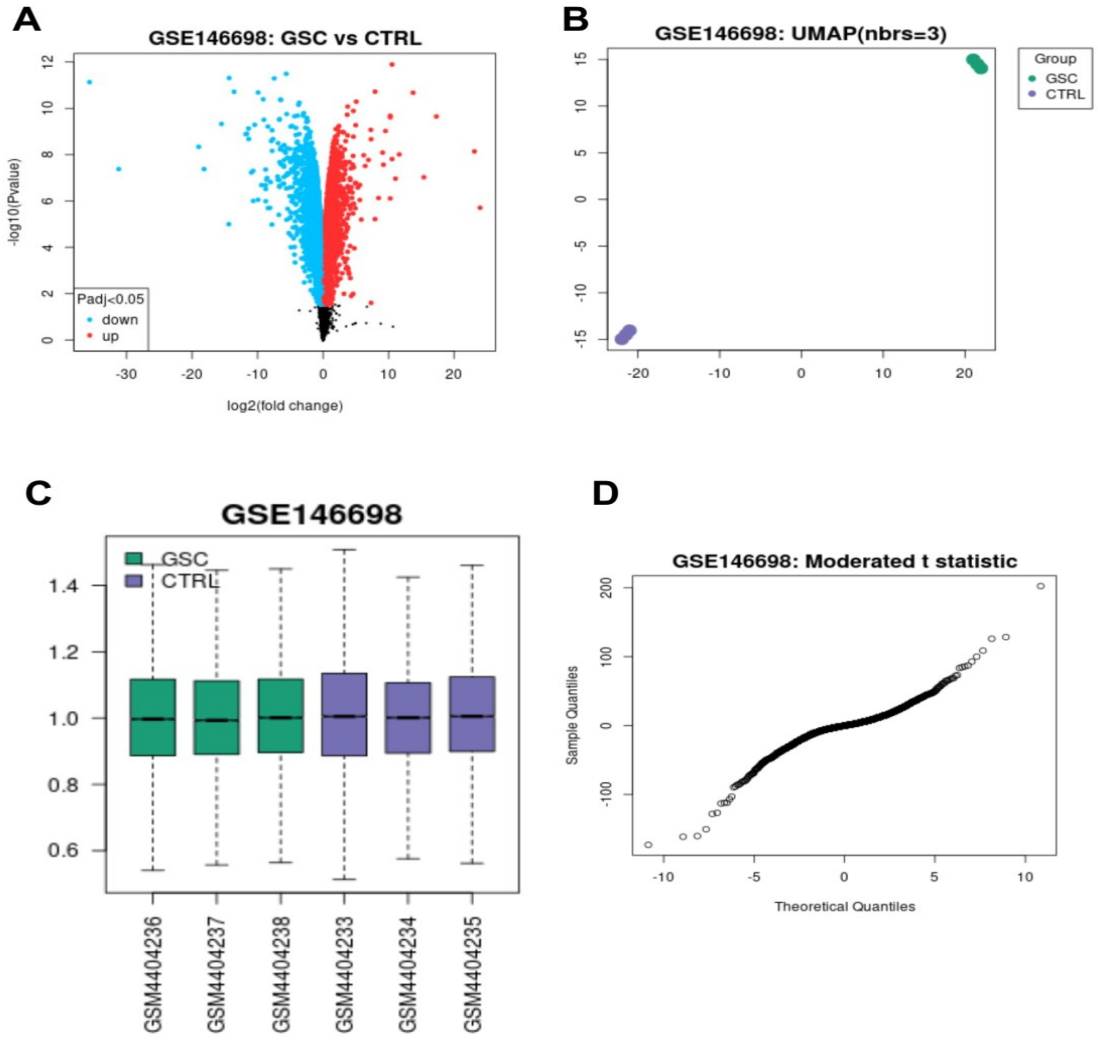
GEO(Gene Expression Omnibus) یک پایگاه داده پشتیبانی شده توسط مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (National Center for Biotechnology Information) NCBI در کتابخانه ملی پزشکی (National Library of Medicine) NLM است، که داده‌های خام و پردازش شده را با توضیحات مکتوب در مورد طراحی آزمایش، ویژگی‌های مطالعاتی بیان ژن‌ها، می‌پذیرد. این پایگاه دارای اهداف مشخص می‌باشد که عبارت‌اند از: ارائه یک پایگاه داده قوی و همه کاره که در آن داده‌های ژنومی عملکردی را ذخیره می‌کند. روش‌ها و شکل‌های ساده برای ارسال داده‌های کامل و مشروح جامعه پژوهشی را پشتیبانی می‌نماید و مکانیزم‌های کاربر پسند ارائه می‌دهد تا کاربران بتوانند پرس و جو، مکان‌یابی، بررسی و دانلود مطالعات و پروفایل‌های بیان ژن مورد علاقه خود را انجام دهند. در این مطالعه دیتاست GSE146698 از پایگاه داده GEO (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) انتخاب شده و مورد استفاده قرار گرفت. این دیتاست دارای ۶ نمونه است که شامل دو گروه سه عضوی به صورت سلول‌های بنیادی مشتق از بافت گلیوبلاستوما و سلول کنترل بود. پلتفرم استفاده شده در این دیتاست GPL17077 Agilent-039494 SurePrint (Probe Name version) G3 Human GE v2 8x60K Microarray 039381 بود.

آماده‌سازی داده‌های پروفایل بیان ژن برای انجام آنالیزهای تکمیلی

دیتاست GSE146698 به کمک آنالیز GEO2R جداسازی شد (logFC) Log Fold Chang، برای نمایش تفاوت بیان ژن‌ها استفاده شد. سپس ژن‌های با P-value< ۰/۰۵ , logFC<-1, logFC>1 جدا شد و پس از آن ژن‌های با بیان بالا و پایین دسته‌بندی شدند. در نهایت داده‌ها در فایل اکسل ذخیره و برای سایر آنالیزها به کار گرفته شد. بر همین اساس تصویر A نمودار ولکانو افتراق بیان ژن‌ها را بین این دو گروه نشان داده است. در تصویر B نمودار PCA نشان می‌دهد که تراکم و قرارگیری نمونه‌های هر گروه در کنار همدیگر، تشابه خوبی بین داده‌ها دارد که برای آنالیز گزینه مناسبی می‌باشد. تصویر C نمودار جعبه ای نموه های هر گروه را نشان می‌دهد. تصویر D میزان تراکم افتراق بیان ژن‌ها را در هر گروه نشان داده است (شکل ۱).

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]



شکل ۱: اطلاعات کلی از پروفایل بیان ژن دیتاست GSE146698 مرتبط با سلول‌های بنیادی سرطانی گلیوبلاستوما

بررسی مسیرهای سیگنالی متابولیسمی

از دیتاست GSE146698 ژن‌هایی که دارای افتراق بیان بودند به صورت جداگانه با پایگاه داده Enrichr (https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr) آنالیز نموده و به کمک KEGG و Human cyc مسیرهای سیگنالی مرتبط و ژن‌های دخیل در هرکدام انتخاب شد. لازم به ذکر است که P-value< ۰/۰۵ برای مطالعه مسیرهای سیگنالی مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی ماهیت ژن‌ها

در این قسمت، از مسیرهای سیگنالی منتخب و مرتبط با رتینوبلاستوما ژن‌های آن‌ها جدا شد و به کمک پایگاه داده Enrichr و panther (http://www.pantherdb.org/geneListAnalysis.do)، دو بخش، فرآیندهای زیستی (BP = Bioprocess) و عملکردهای مولکولی (Molecular functions =MF) مورد ارزیابی قرار گرفتند. این مسیرها در شکل ۲ نشان داده شده است. در این مطالعه سنجش ژن‌های با بیان بالا به دلیل انتخاب بیومارکر مناسب به خصوص در اجزای سلولی بیشتر حائز اهمیت بود. در قدم بعدی ده ژنی که

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

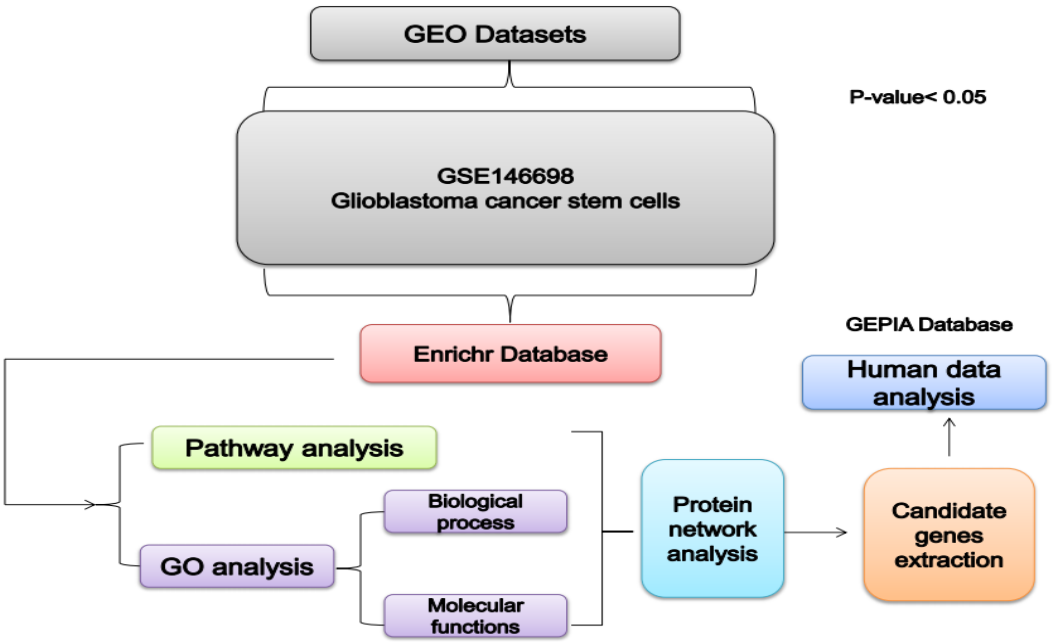
بیشترین بیان و کمترین بیان را داشتند نیز به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این قسمت نیز برای انتخاب بهترین Ontology ژن‌ها با P-Value< ۰/۰۵ بررسی گردیدند.

بررسی ارتباط بین پروتئین‌ها

ژن‌های انتخاب شده از مسیرهای سیگنالی و GO در پایگاه داده STRINGS (https://string-db.org) آپلود و شبکه ارتباط بین پروتئین‌ها به دست آورده شدند. برای نمایش بهتر داده‌ها از نرم‌افزار cytoescape نسخه ۳.۷.۱ استفاده شد.

بررسی کاندیدهای ژنی در داده‌های بالینی

پس از انتخاب نمودن مهم‌ترین پروتئین‌های ارتباطی، در پایگاه داده GEPIA وارد و با داده‌های بالینی در سطح بیان ژن و زنده مانی مورد ارزیابی قرار گرفتند.



شکل ۲: مسیر شماتیک نحوه انجام آنالیز بیوانفورماتیک

آنالیزهای آماری

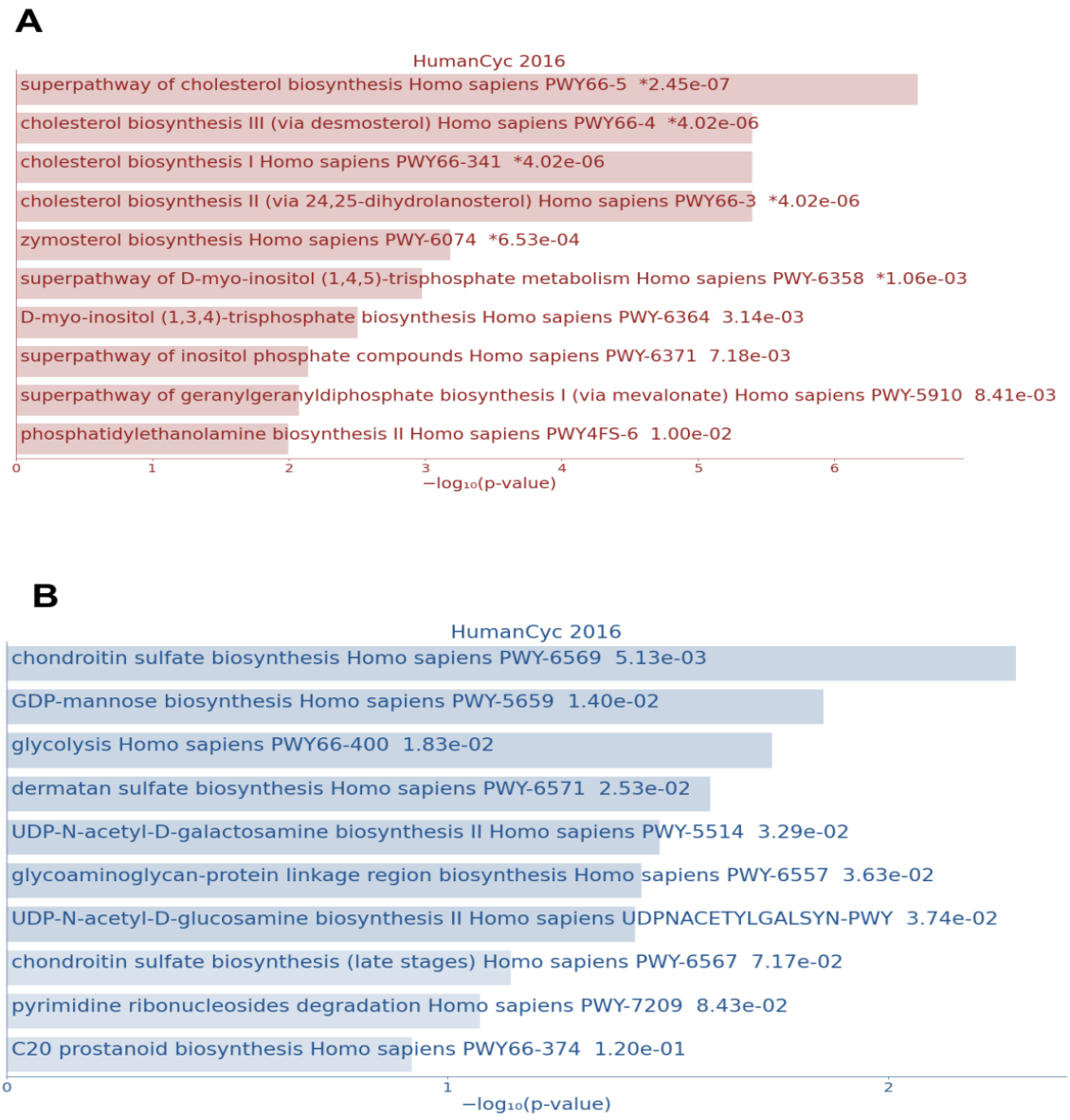
داده‌های بیوانفورماتیک در این مطالعه بر اساس روش‌های یاد شده و به صورت پیوسته و یکپارچه مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین مقادیر به دست آمده که P -value< ۰/۰۵ داشتند به عنوان داده‌های معنی‌دار انتخاب شدند.

نتایج

آنالیز پروفایل بیان ژن GSE146698 نشان داد که ۱۲۵۰ ژن با بیان بالا و ۱۰۳۰ ژن با بیان پایین می‌توانند در مسیرهای متابولیسمی پیشرفت سرطان گلیوبلاستوما نقش داشته باشند (شکل ۳). مسیرهای بیوسنتز کلسترول، متابولیسم اینوزیتول تری فسفات، متابولیسم گرانیل گرانیل دی فسفات، بیوسنتز زیموسترول و متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول بیان بالا داشته و مسیرهای

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

کوندرویتین سولفات، درماتان سولفات، N استیل گلوکوزآمین، مسیر گلیکولیز و مسیر گلیکوزآمینو گلیکان‌ها بیان پایین داشتند (جدول ۱).



شکل ۳ : ارزیابی مسیرهای سیگنالی که بار پلات رنگ قرمز برای ژن‌های با بیان بالا و بار پلات آبی برای ژن‌های با بیان پایین

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

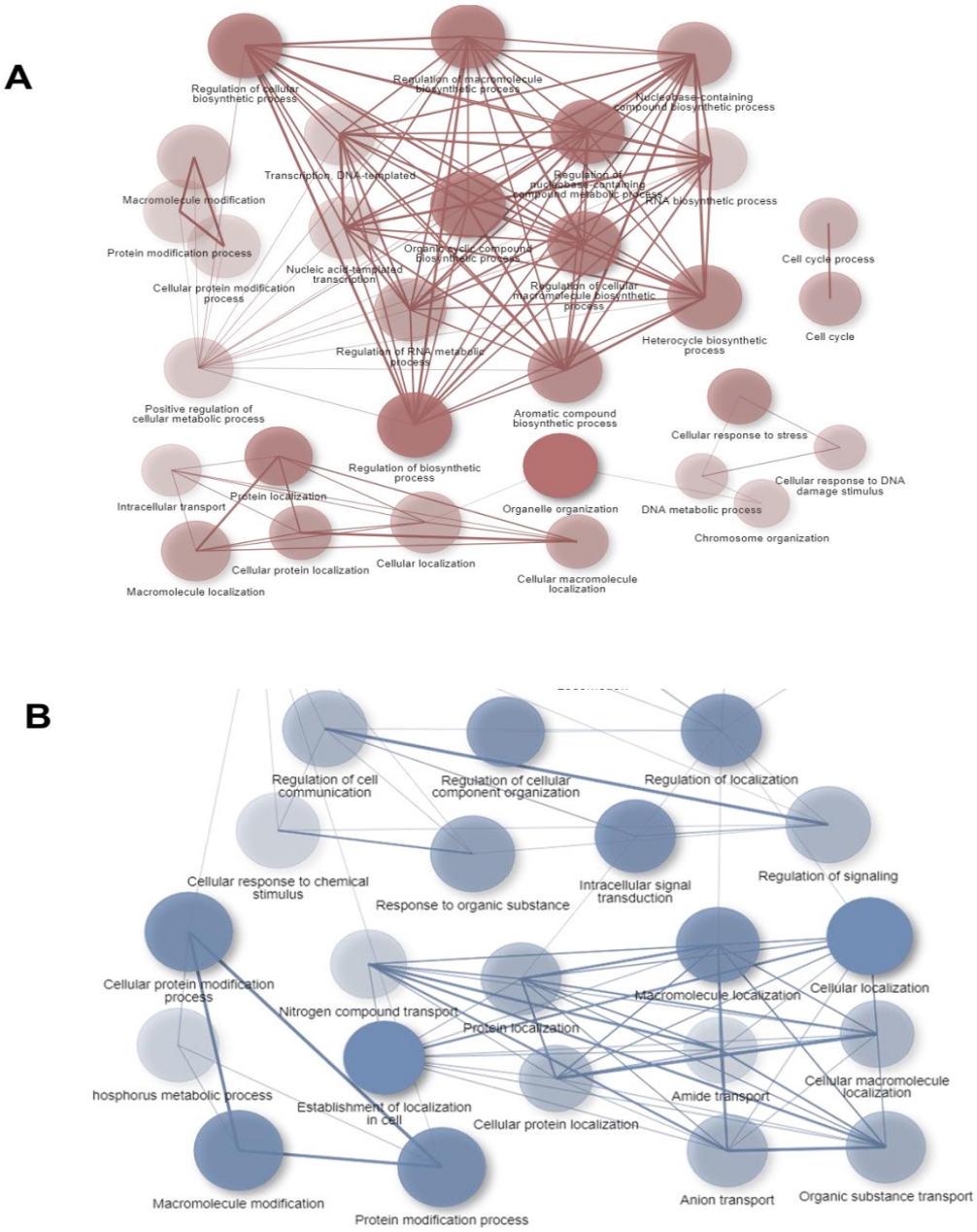
جدول ۱: ده ژن که بیشترین افتراق بیان و کمترین افتراق بیان را در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما

LogFC	p-value	Genes
	Upregulated genes	
23.97836	1.96E-06	*MSMP*
23.11268	7.22E-09	*SLC24A3*
17.31233	2.24E-10	*SOX2*
13.75152	2.13E-11	*FGD4*
11.6337	9.71E-09	*KCNIP3*
11.05958	1.08E-07	*CNTNAP3*
10.54311	1.54E-08	*CNTNAP3B*
10.54134	1.27E-12	*PRICKLE1*
10.26455	2.45E-10	*PLA2R1*
10.26177	2.09E-10	*XLOC_004423*
	Downregulated genes	
-0.07322	4.47E-02	*ARHGEF7*
-0.07419	4.41E-02	*FADD*
-0.0744	3.76E-02	*MTRNR2L6*
-0.07525	4.92E-02	*PRNP*
-0.07557	3.98E-02	*FLJ43681*
-0.07559	4.94E-02	*RN28S1*
-0.07725	3.57E-02	*C1orf85*
-0.0787	4.87E-02	*ARIH2*
-0.07872	4.52E-02	*TMEM222*
-0.07879	3.50E-02	*PRPF4*

آنالیز هستی‌شناسی ژن (Gene Ontology)

ژن‌های با بیان بالا و پایین در دو بخش فرآیندهای سلولی و عملکردهای مولکولی ارزیابی شدند. در بخش فرآیندهای زیستی مسیرهای چرخه سلولی، پردازش فرآیندهای سلولی، خود تنظیمی مثبت در مسیرهای متابولیسمی، تنظیم فرآیندهای بیوسنتزی و انتقالات درون سلولی، همچنین در عملکردهای مولکولی فسفات‌ها، اتصالات فریزلد، اتصلات اینتگرین‌ها، فاکتور رشد رگ‌های اندوتلیالی ۲ و فعالیت سایتوکاین‌ها وجود داشتند (شکل ۴). همین بررسی به طور مشابه برای ژن‌های با بیان پایین نیز صورت گرفت که مسیرهای تنظیم متابولیسم فسفر، تنظیم تحرک سلولی، پاسخ به استرس‌های سلولی، پاسخ به مولکول‌های آلی، سازماندهی اندامک‌های سلولی و اصلاح ساختار ماکرومولکول‌ها در فرآیندهای زیستی و فعالیت NADH dehydrogenase و فعالیت ATP در عملکردهای مولکولی شرکت داشتند (جدول ۲ و ۳).

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]



شکل ۴: شبکه ارتباطی بین فرایندهای زیستی در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما با بیان بالا (A) و پایین (B)

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

جدول ۲: عملکردهای مولکولی و ژن‌های دخیل در آن‌ها با بیان بالا در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما

Term	P-value	Genes
Phosphatidylinositol 3-kinase activity	1.61E-12	*CD86;KITLG;FGF20;CD28;PIK3CD;PIK3R3;FGF1;ICOS;EGFR;FGFR2;PIK3R5*
Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase activity	1.46E-11	*CD86;KITLG;FGF20;CD28;PIK3CD;FGF1;ICOS;EGFR;FGFR2;PIK3R5*
Phosphatidylinositol bisphosphate kinase activity	2.29E-11	*CD86;KITLG;FGF20;CD28;PIK3CD;FGF1;ICOS;EGFR;FGFR2;PIK3R5*
G-protein coupled receptor binding	1.2E-08	*ARHGEF11;WNT10B;ITGB4;FZD7;CCL5;WNT5A;WNT8A;WNT1;WNT4;GNAI2*
Cytokine activity	5.21E-08	*BMP4;EDN1;TGFB1;CSF1;TGFB3;CCL5;WNT1;TNF;CX3CL1;VEGFA*
Frizzled binding	1.1E-07	*WNT10B;FZD7;WNT5A;WNT8A;WNT1;WNT4*
Integrin binding	1.4E-07	*VTN;ITGB3;ICAM2;ICAM3;MADCAM1;IGF1;FGF1;CX3CL1*
1-phosphatidylinositol-3-kinase activity	7.28E-06	*FGF20;PIK3CD;PIK3R3;FGF1;FGFR2*
Protease binding	9.84E-06	*COL1A1;SELL;ITGA3;ITGB3;CD28;BCL2;TNF*

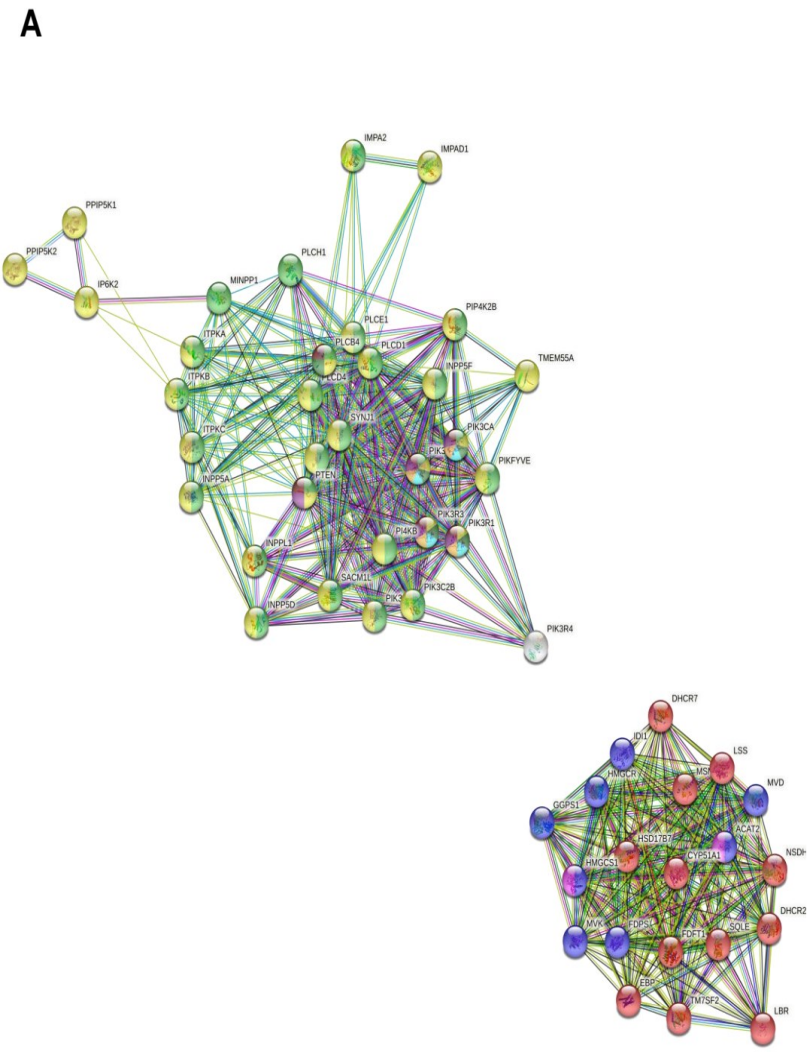
جدول ۳: عملکردهای مولکولی و ژن‌های دخیل در آن‌ها با بیان پایین در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما

Term	P-value	Genes
NADH dehydrogenase	4.74E-26	*NDUFB9;NDUFA13;NDUFA7;NDUFB7;NDUFB6;NDUFB10;NDUFA12;NDUFB5;NDUFA4;NDUFB4;NDUFA1;NDUFC2;NDUFS7;NDUFAB1;NDUFS4;NDUFS2;NDUFV3;NDUFV2*
ATPase activity, coupled to transmembrane movement of ions, rotational mechanism	4.83E-25	*ATP6V1A;ATP6V0B;ATP6V0E1;ATP5A1;ATP5G3;ATP5H;ATP5G2;ATP5F1;ATP5G1;ATP5L;ATP5B;ATP5D;ATP6V1B2;ATP6V0D1;ATP6V1C1*
Hydrogen ion transmembrane transporter activity	1.28E-22	*ATP6V1A;ATP6V0B;ATP6V0E1;UQCRB;ATP5A1;ATP5G3;UQCR10;ATP5H;ATP5G2;ATP5F1;ATP5G1;ATP5L;ATP5B;ATP5D;ATP6V1B2;ATP6V0D1;ATP6V1C1*
RNA binding	6.86E-19	*TCERG1;EIF4A3;DDX42;ATP5C1;ENO1;ELAVL1;SART1;SNRPD2;SNRPD1;MAGOH;DHX15;DHX16;NCBP2;YWHAZ;SYF2;PRPF3;SRSF2;SNRPG;SRSF3;SRSF4;SRSF5;SNRPF;SRSF6;SNRNP200;SNRPB;RBM22;DDX5;SF3B3;PRKDC;ATP5A1;SRSF1;PRPF8;PUF60;TRA2B;TRA2A;NDUFV3;HNRNPA1;PPARGC1A;EIF4E;SMAD2;HSPA8;LSM5;MAGOHB;EEF2;LSM3;HNRNPM;SNRNP40;HNRNPK;SNW1;SSBP1;RBMX;HSPA1A*
Proton-transporting ATP synthase activity, rotational mechanism	2.10E-17	*ATP5B;ATP5D;ATP5A1;ATP5H;ATP5G3;ATP5F1;ATP5G2;ATP5G1;ATP5L*
Cation-transporting ATPase activity	3.31E-12	*ATP5B;ATP5A1;ATP5D;ATP5G3;ATP5H;ATP5G2;ATP5F1;ATP5G1;ATP5L*
Proton-transporting ATPase activity, rotational mechanism	5.31E-11	*ATP6V1A;ATP5B;ATP6V0B;ATP6V0E1;ATP6V1B2;ATP6V0D1;ATP6V1C1*
Hydrogen-exporting ATPase activity	5.19E-10	*ATP6V1A;ATP5B;ATP6V0B;ATP6V0E1;ATP6V1B2;ATP6V0D1;ATP6V1C1*

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

آنالیز شبکه پروتئینی

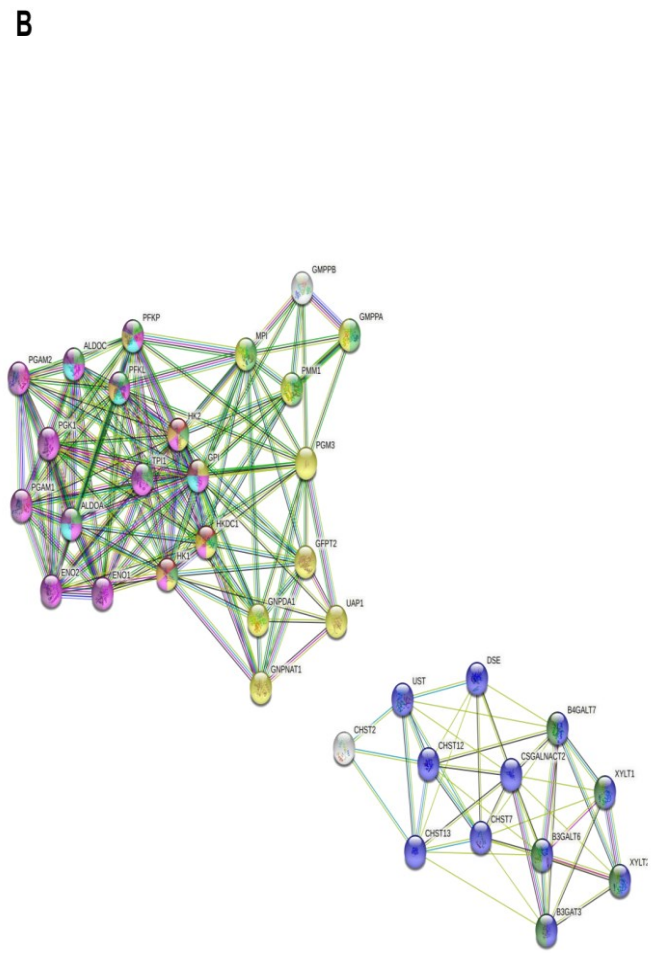
در این مرحله ژن‌های با بیان بالا و پایین که در مسیرهای متابولیسمی مهم شرکت داشتند، بررسی شدند. بر این اساس در شبکه پروتئینی با بیان بالا ۷۵ گره و ۲۳۶ لبه و برای شبکه پروتئینی با بیان پایین ۵۲ گره و ۱۷۵ لبه تشکیل شد که ارتباط بین پروتئین‌ها در مسیرهای فسفاتیدیل اینوزیتول، بیوسنتز کلسترول، متابولیسم چرخه کربن در سرطان و گلیکولیز مشخص شده‌اند (شکل ۵).



[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

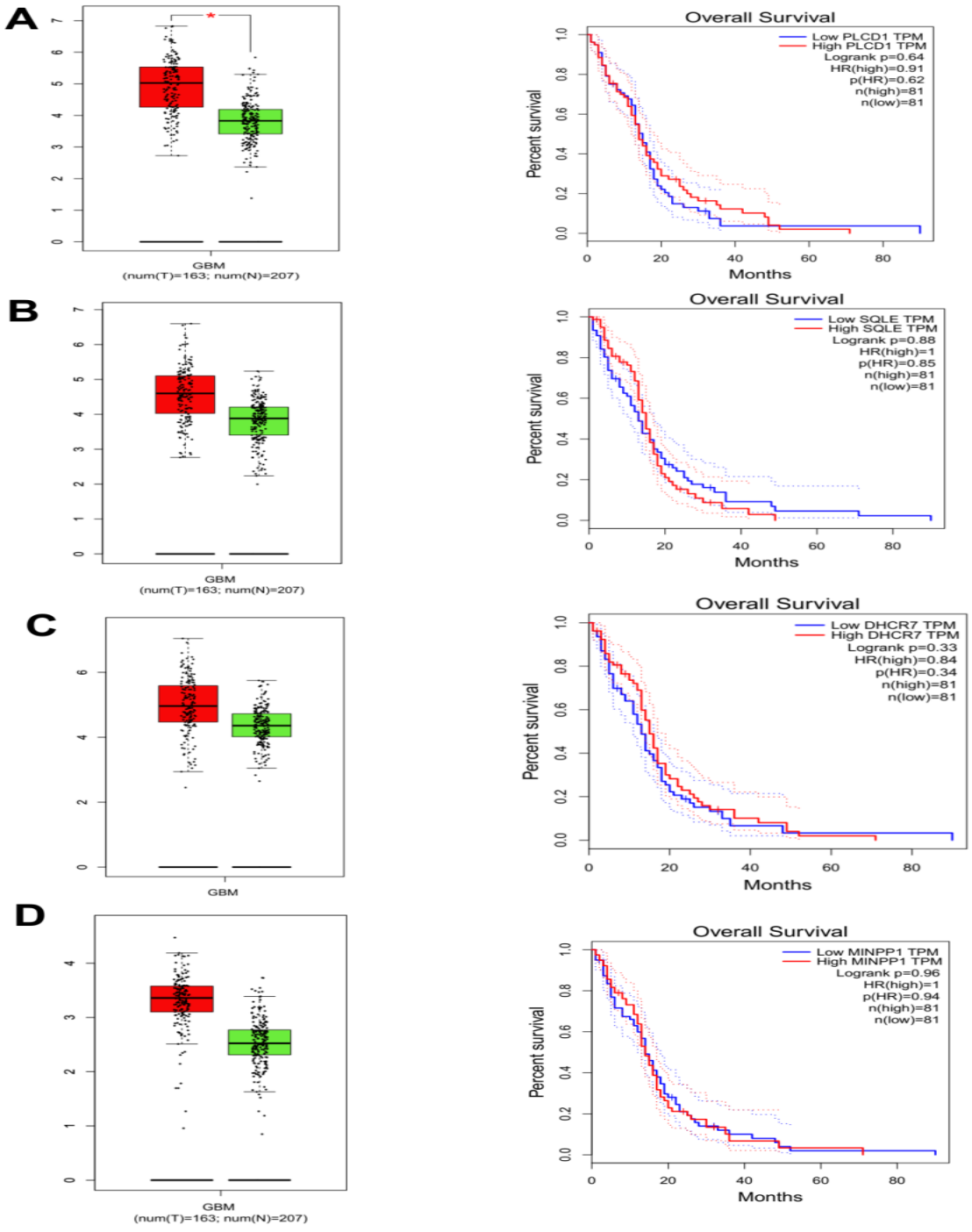


شکل ۵: شبکه پروتئینی بین ژن‌های با بیان بالا (بنفش) و پایین(آبی)، مسیرهای فسفاتیدیل اینوزیتول، بیوسنتز کلسترول، متابولیسم چرخه کربن در سرطان و گلیکولیز

بررسی ژن‌های کاندید شده در داده‌های بالینی مرتبط با سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما

در این قسمت ژن‌ها و محصولات پروتئینی مرتبط با فعالیت سلول‌های بنیادی سرطانی گلیوبلاستوما ارزیابی شدند. بر این اساس ژن‌های SQLE, DHCR7, PLCD1 و MINPP1 افزایش بیان و ژن‌های ENO2 و HK1 کاهش بیان داشتند. نکته قابل توجه این است که تمامی این ژن‌ها در یک بازه زمانی تقریباً مشابه، که حدود ۲۰ ماه پس از ابتلاء به گلیوبلاستوما بودند، کاهش چشمگیری در زنده مانی افراد مشاهده شد و در نمودار زنده مانی همان‌گونه که قابل مشاهده است، نرخ زنده مانی به زیر ده درصد رسید. شکل ۶ بیان و منحنی بقاء در ژن‌های کاندید با بیان بالا و پایین را نشان می‌دهد که از بالا به پایین به ترتیب مربوط به ژن‌های SQLE, PLCD1, MINPP1, DHCR7, ENO2 و HK1 می‌باشند.

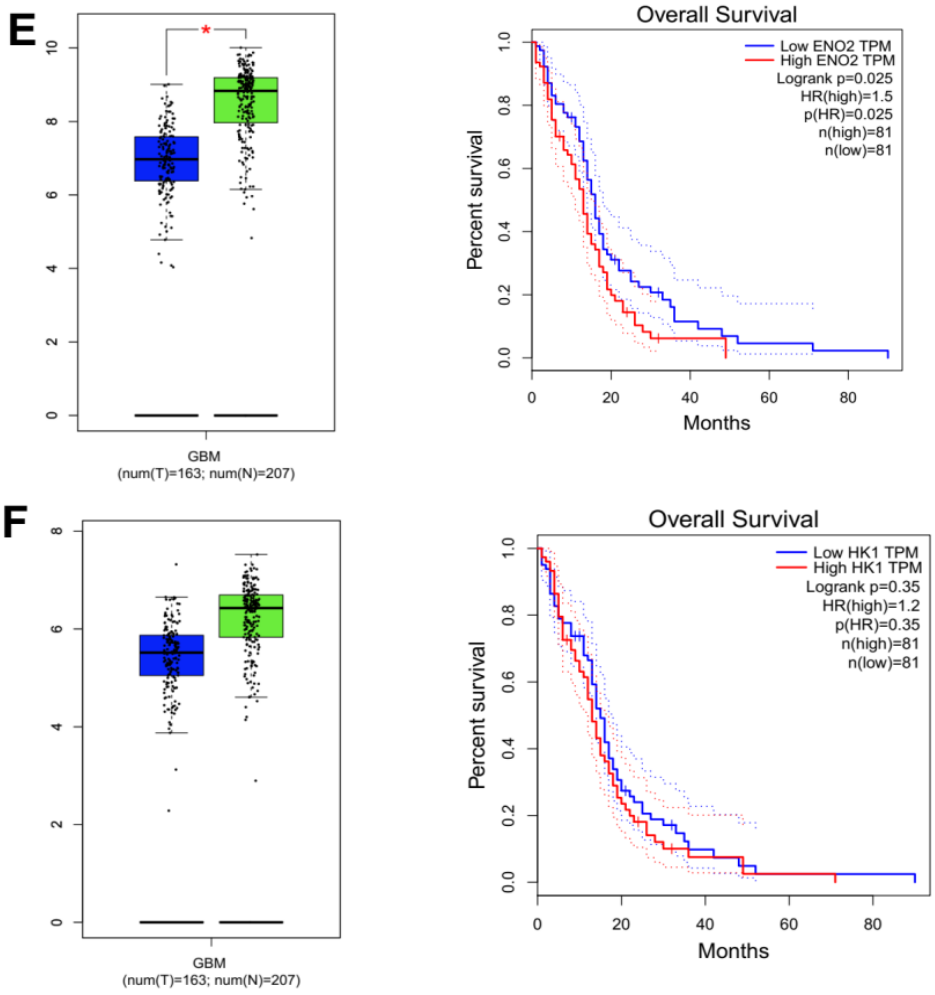
[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]



[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان



شکل ٦: بیان و منحنی بقاء در ژن‌های کاندید با بیان بالا و پایین

بحث و نتیجه‌گیری

گلیوبلاستوما نگرانی‌های بسیاری را تاکنون برای پزشکان و جراحان مغز و اعصاب به همراه داشته است. علیرغم این که از روش‌های درمانی سنگین و انجام پرتودرمانی و شیمی‌درمانی با دوزهای بالا استفاده می‌شود و در نهایت با انجام عمل‌های جراحی سخت و دشوار بافت توموری را خارج می‌کنند، عود مجدد بیماری بروز می‌دهد [۲۱]. یکی از علت‌های اصلی عود مجدد بیماری سرطان گلیوبلاستوما، سلول‌های بنیادی سرطانی وابسته به بافت تومور گلیوبلاستوما بوده که عموماً در طی روند جراحی در بدن فرد بیمار باقی مانده و این سلول‌ها توانایی مقاومت در برابر شیمی درمانی و پرتو درمانی را دارند [۲۲]؛ همین امر باعث می‌شود که به واسطه دو ویژگی اصلی سلول‌های بنیادی یعنی، تمایز و خود نوزائی، جمعیت کم سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما قابلیت آن را خواهند داشت که تومورهای بزرگی را تشکیل داده و منشأ همه این سلول‌های توموری خود سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما بوده و شیوه‌های درمانی که قبلاً بر روی بیمار صورت گرفته کارایی اولیه را نداشته باشد و باید ترکیب‌های داروهای شیمی درمانی و یا نوع پرتو درمانی را تغییر داد [۲۳،۲۴]. همچنین فرد می‌تواند به خود سرطان گلیوبلاستوما مبتلا نشده باشد و خطر ابتلاء به سایر سرطان‌ها را داشته باشد [۲۵،۲۶]؛ به همین دلیل یافتن بیومارکرهای مرتبط با سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما حائز اهمیت است. فعل و انفعال بین سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما (Glioblastoma Stem Cells) GSCs و ماکروفاژهای مرتبط با تومور (Tumor-Associated Macrophages) TAMs باعث پیشرفت گلیوبلاستوما مولتی فرم (GBM) می‌شود. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی دقیقی که در رابطه بین این دو نوع

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

سلول وجود دارد نامشخص است. نتایج Yin و همکاران نشان داد که مسدود کردن ارتباط بین GSCs و TAMs با هدف قرار دادن سیگنالینگ ARS2/MAGL یک گزینه درمانی بالقوه جدید برای بیماران GBM ارائه می‌دهد [۲۷]. تجزیه و تحلیل‌های چند متغیره پروفایل بیان جهانی شاخص‌های معتبری از پیش آگهی بیماری‌های مختلف از جمله سرطان مغز است. تجزیه و تحلیل رگرسیون خطر متناسب تصادفی و آزمون کاکس مقادیر متغیر قابل توجهی را برای DSG3، CLDN1، CDH11، FN1، HDAC3/7، PTEN، L1CAM، OLIG2، TIMP4، IGFBP2، و GFAP نشان داد. آنالیزها همچنین فرمول‌هایی را پیش‌بینی کرد، که می‌توانست بین منحنی‌های بقای بیماران گلیوبلاستوما تمایز قائل شود. علاوه بر ژن‌های ذکر شده، HDAC1، FLT1، EGFR، MGMT، PGF، STAT3، SIRT1 و GADD45A شبکه‌های ارتباطی ژنتیکی پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند. مقادیر وضعیت محاسبه شده به‌دست‌آمده با تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های اصلی نشان داد که ژن‌های GLI وضعیت ژن‌های مرتبط با EPI، GSC و MTT را پوشش می‌دهند. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل منحنی‌های بقاء نشان داد که MES^{high}، GLI^{low}، MES^{high}, GLI^{low}، GSChigh, MTT^{low}، MES^{high}, و PGB^{high} پیش آگهی ضعیف و MES^{middle}، GSC^{low} و PGB^{low} پیش آگهی‌های خوبی نشان دادند، که باعث افزایش EMT و GSC با بقای ضعیف و نشانگرهای EPI و بیان پایین‌تر همراه است. مراحل اولیه EMT در گلیوبلاستوما نسبتاً بدخیم‌تر است. این نتایج نشان می‌دهد که ارزیابی EMT و GSC پیش‌بینی گلیوبلاستوما را امکان‌پذیر می‌سازد که به توسعه درمان‌های جدید و کاندیدهای نشانگر جدید برای پیش‌آگهی‌های گلیوبلاستوما کمک می‌کند [۲۸]. علیرغم همه این مطالعات بررسی مسیرهای متابولیسمی که به عنوان منبع انرژی فعالیت سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما هستند، به طور کمتری ارزیابی شده و مطالعه حاضر به صورت متمرکز با استفاده از بیوانفورماتیک، بیومارکرهای مهمی را مرتبط با متابولیسم سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما انتخاب نمود. در این مطالعه ژن‌های SQLE, DHCR7, PLCD1 و MINPP1 با بیان بالا و ژن‌های ENO2 و HK1 با بیان پایین به صورت بارزتری مشاهده شد. یافته‌های Wen و همکاران نشان داد که SNPهای rs12785878، rs1790349 و rs12794714 ممکن است به طور بالقوه نشانگرهای زیستی برای حساسیت به سرطان باشند [۲۹]. استفاده از طیف‌سنجی لیزری در چند دهه گذشته افزایش چشمگیری داشته است و در حال حاضر کاربردهایی در توسعه تجربی و نظری در زمینه‌هایی مانند تحقیقات بیومولکولی و عمل پزشکی یافت می‌شود. برای بررسی امکان‌سنجی ابزار حساس تصادفی برای علامت‌گذاری اثر ژن درمانی PLCD1 بر سرطان پستان، خواص لیزر تصادفی در دو گروه از بافت‌های پیوند زنوگرافت پستان انسان مورد بررسی قرار گرفت. هر دو رژیم لیزر تصادفی منسجم و نامنسجم به ترتیب در گروه AdHu5-EGFP و گروه AdHu5-PLCD1 مشاهده شد. اختلال ذاتی بافت‌های تومور سینه، پراکندگی‌های نور بیشتری را تولید می‌کند که به‌طور تصادفی در نمونه تومور توزیع شده، که منجر به انتشار لیزر تصادفی منسجم می‌شود. در واقع، تصاویر رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین این واقعیت را تأیید می‌کنند که آرایش فضایی سلول‌های تومور پستان بی‌نظمی‌تر از ساختار سازمان یافته آن‌ها نسبت به بافت‌های توموری که درمان PLCD1 را دریافت می‌کنند، می‌باشد [۳۰]. DLC1، یک ژن سرکوب کننده تومور که در بسیاری از انواع سرطان‌ها توسط مکانیسم‌های ژنتیکی و غیر ژنتیکی تنظیم می‌شود، پروتئینی را رمزگذاری می‌کند که فعالیت‌های RhoGAP و داربست آن به عملکردهای سرکوب کننده تومور کمک می‌کند. نقش دمین DLC1 START (انتقال چربی مرتبط با STAR؛ DLC1-START)، به غیر از اتصال آن به Caveolin-1، به خوبی درک نشده است. سایر دمین‌های START، یک عملکرد کلیدی داشته که لیپیدها را متصل می‌کنند، اما لیگاند لیپیدی فرضی برای DLC1-START ناشناخته است. Solana و همکاران PS را به عنوان لیگاند لیپیدی برای DLC1-START شناسایی کرده و مشخص کردند که DLC1-START علاوه بر Caveolin-1 به پروتئین PLCD1 نیز متصل می‌شود. اتصال PS به تعامل DLC1 با Caveolin-1 و با PLCD1 کمک می‌کند. اهمیت این فعالیت‌ها برای تومورزایی، در ۷ جهش DLC1-START مرتبط با سرطان، که هر یک از آن‌ها عملکرد سرکوب‌کننده تومور را کاهش داده‌اند، مشخص گردید. فسفولیپاز C دلتا ۱ (PLCD1) در سرطان‌های مختلف به طور غیر طبیعی بیان می‌شود [۳۱]. Meng و همکاران دریافتند که بیان PLCD1 در سلول‌های ESCC به طور قابل‌توجهی نسبت به سلول‌های اپیتلیال معمولی مری کاهش می‌یابد. علاوه بر این، تنظیم مثبت PLCD1 ظرفیت سلول‌های TE-1 و EC18 را در تکثیر، تهاجم و مهاجرت کاهش داد. سپس بیان β -catenin/p- β -catenin ، C-myc، cyclin D1، MMP9 و MMP7 مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که فعالیت PLCD1 با بیان β -کاتنین، C-myc، cyclin D1، MMP9 و MMP7 ارتباط منفی داشته؛ اما در نهایت، فعالیت PLCD1 در مهار تکثیر ESCC در داخل بدن تأیید شد [۳۲].

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره دوم، سال ۱۴۰۳، ص ۱۴۸-۱۳۱
doi: 10.34172/jhbmi.2024.19
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

Chen و همکاران نشان دادند که عفونت HBV بیان miRNA-30b-5p را از طریق تعامل پروتئین P (HBp)HBV با FOXO3 افزایش می‌دهد. تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک روی یک مجموعه داده کوهورت بزرگ نشان داد که بیان بالای MINPP1 با بقای مطلوب بیماران HCC HBV مثبت مرتبط است که می‌تواند منجر به پیشرفت کندتر این بیماری شود [۳۳]. Zheng و همکاران نشان دادند که بیان HK1 توسط HK1-cDNA بیان شده و توسط si-HK1 در DLD1 و HCT8 مهار شد. بیان نابه‌جا HK1 باعث افزایش مهاجرت و تهاجم سلولی در سلول‌های CRC و افزایش متاستاز ریه در مدل‌های موش شد. علاوه بر این، مهاجرت و تهاجم ناشی از HK1 به سلول‌های CRC برای فعال کردن بیان Snail2 و به نوبه خود، انتقال اپیتلیال–مزانشیمی پیشرفت سرطان را تحریک می‌کند [۳۴]. ENO2 دارای خواص نوروتروفیک و محافظت کننده عصبی بر روی طیف گسترده‌ای از نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (Central Nervous System) CNS است. به روشی وابسته به کلسیم به نورون‌های نئوکورتیکال کشت شده متصل می‌شود و بقای سلول را افزایش می‌دهد. سطح ENO2 در حملات قلبی –عروقی، ترومای مغزی، تومورهای مغزی و بیماری کروتسفلد جاکوب به طور چشمگیری افزایش می‌یابد [۶۹]. Liu و همکاران در ۴۱ مطالعه تفاوت معنی‌داری را در بیان ENO2 بین تومورها و بافت‌های کنترل سالم گزارش کردند. در بین تمام مطالعات، ENO2 در ۲۹ مطالعه افزایش بیان و در ۱۲ مطالعه کاهش بیان داشت. همچنین نتایج نشان داد که ENO2 در انواع متمایزی از بافت‌های تومور، از جمله سرطان دهانه رحم، سرطان مری، سرطان کلیه، سرطان خون، ملانوما، سرطان پانکراس، سارکوم و سرطان ریه تنظیم می‌شود. علاوه بر این، ENO2 بیان بالایی در ۳۶۵ فرد مبتلا به سرطان ریه شناسایی شد ($P<۰/۰۵$). با تجزیه و تحلیل پایگاه داده Kaplan-Meier Plotter، سطح ENO2 با بقای کلی بیماران مبتلا به سرطان ریه همبستگی منفی داشت. پس از آن، تجزیه و تحلیل زیر گروه نشان داد که پتانسیل پیش آگهی ENO2 در بیماران آدنوکارسینوم ریه بسیار بارزتر بود [۳۵]. انولاز ۲ (ENO2) یک آنزیم گلیکولیتیک کلیدی در فرآیند متابولیک گلیکولیز است. در مطالعه Zheng و همکاران، بیان بیش از حد قابل توجه ENO2 را در بافت‌های PDAC مشاهده کردند و بیان آن با متاستاز و پیش‌آگهی ضعیف در بیماران PDAC مرتبط بود. K394 به عنوان یک محل اصلی استیلاسیون در ENO2 شناسایی شد که فعالیت آنزیمی، متابولیسم سلولی و پیشرفت PDAC را تنظیم می‌کند. نابودی ENO2 رشد تومور و متاستاز کبدی را در PDAC سرکوب کرد. بیان مجدد از نوع وحشی ENO2(WT)، اما نه جهش یافته استیلاسیون تقلیدی K394، توانست بدخیمی تومور را کاهش دهد. بیشتر هیستون داستیلاز ۳ (HDAC3) و فاکتور مرتبط با P300/CBP (PCAF) را به ترتیب به عنوان داستیلاز و استیل ترانسفراز توانمند برای ENO2 مشخص کردند. همچنین نشان دادند که استیل زدایی با واسطه HDAC3 منجر به فعال شدن ENO2 و افزایش گلیکولیز می‌شود. نکته مهم این است که فاکتور رشد شبه انسولین–۱ (IGF-1) استیلاسیون K394 را کاهش می‌دهد و فعالیت ENO2 را به صورت وابسته به دوز و زمان تحریک کرده و مسیر PI3K/AKT/mTOR فسفوریلاسیون HDAC3 را در S424 تسهیل می‌کند، که باعث کاهش استیل K394 و فعال‌سازی ENO2 شد. نتایج مطالعه Zheng و همکاران مکانیسم جدیدی را نشان داد که توسط آن استیلاسیون به طور منفی فعالیت ENO2 را در متاستاز PDAC با تعدیل گلیکولیز تنظیم می‌کند. محاصره استیل زدایی ENO2 ناشی از IGF-1 می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده برای جلوگیری از توسعه PDAC باشد [۳۶]. در مطالعه کنونی به بررسی این ژن‌ها پرداخته شد. از پایگاه داده GEPIA که وابسته به بانک اطلاعات بالینی TCGA است، مشخص شد که DHCR7 به طور معنی‌داری افزایش بیان داشته و ENO2 نیز به طور معنی‌داری کاهش بیان داشته و بقیه ژن‌ها افزایش بیان و کاهش بیان نسبی داشتند. همه ژن‌ها به طور نسبی با نرخ مرگ و میر بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما رابطه مستقیم داشته و در حدود ۲۰ ماه ، به کمتر از ده درصد می‌رسند که اهمیت بالای آن‌ها برای ارزیابی‌های آزمایشگاهی و بالینی را خواستار می‌شود. این ژن‌ها به طور مستقیم در سلول‌های بنیادی سرطان گلیوبلاستوما همچنان نامشخص بوده و نیاز به شفاف‌سازی بیشتر دارند.

تعارض منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافع وجود ندارد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از کلیه کسانی که در این پژوهش آن ها را یاری نموده اند، اعلام می‌کنند.

حمایت مالی

حمایت مالی وجود نداشت.

کد اخلاق :

این تحقیق، برگرفته از پایان نامه‌ای می‌باشد، که تمام منشور اخلاقی در آن رعایت و در دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر- تهران انجام گرفته است.

سهم مشارکت نویسندگان

نویسندگان به همان اندازه در تهیه این مقاله مشارکت داشتند.

References

[1]. Taylor OG, Brzozowski JS, Skelding KA. Glioblastoma multiforme: an overview of emerging therapeutic targets. Front Oncol 2019; 9: 963. doi: 10.3389/fonc.2019.00963

[2]. Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang F, Zhou T, Liu B, et al. Programmed cell death pathways in cancer : a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Prolif 2012; 45(6): 487–98. doi: 10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x

[3]. Foster I. Cancer : A cell cycle defect. Radiography 2008; 14(2):144–9. https://doi.org/10.1016/j.radi.2006.12.001

[4]. Biology C. Molecular theory of cancer. Cancer Biol Ther 2005;4(6):621-7. doi: 10.4161/cbt.4.6.1818

[5]. Jacquemet G, Hamidi H, Ivaska J. Filopodia in cell adhesion, 3D migration and cancer cell invasion. Curr Opin Cell Biol 2015:36:23-31. doi: 10.1016/j.ceb.2015.06.007

[6]. Yadav L, Puri N, Rastogi V, Satpute P, Sharma V. Tumour Angiogenesis and Angiogenic Inhibitors : A Review. 2015;9(6):4–8. doi: 10.7860/JCDR/2015/12016.6135

[7]. Ozdemir-Kaynak E, Qutub AA, Yesil-Celiktas O. Advances in glioblastoma multiforme treatment: new models for nanoparticle therapy. Front Physiol 2018; 9: 170. doi: 10.3389/fphys.2018.00170

[8]. Clarke MF. Clinical and therapeutic implications of cancer stem cells. N Engl J Med 2019;380(23):2237-45. doi: 10.1056/NEJMra1804280

[9]. Najafi M, Farhood B, Mortezaee K. Cancer stem cells (CSCs) in cancer progression and therapy. J Cell Physiol 2019;234(6):8381-95. doi: 10.1002/jcp.27740

[10]. Mazor G, Levin L, Picard D, Ahmadov U, Carén H, Borkhardt A, et al. The lncRNA TP73-AS1 is linked to aggressiveness in glioblastoma and promotes temozolomide resistance in glioblastoma cancer stem cells. Cell Death Dis 2019;10(3):246. doi: 10.1038/s41419-019-1477-5

[11]. Alvarado AG, Thiagarajan PS, Mulkearns-Hubert EE, Silver DJ, Hale JS, Alban TJ, et al. Glioblastoma cancer stem cells evade innate immune suppression of self-renewal through reduced TLR4 expression. Cell Stem Cell 2017;20(4):450-61.e4. doi: 10.1016/j.stem.2016.12.001

[12]. Cristofaro I, Alessandrini F, Spinello Z, Guerriero C, Fiore M, Caffarelli E, et al. Cross interaction between M2 muscarinic receptor and Notch1/EGFR pathway in human glioblastoma cancer stem cells: effects on cell cycle progression and survival. Cells. 2020;9(3):657. doi: 10.3390/cells9030657

[13]. Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. Cancer Cell 2008;13(2):153-66. doi: 10.1016/j.ccr.2008.01.013

[14]. Du Z, Jia D, Liu S, Wang F, Li G, Zhang Y, et al. Oct4 is expressed in human gliomas and promotes colony formation in glioma cells. Glia 2009;57(7):724-33. doi: 10.1002/glia.20800

[15]. Fukaya R, Ohta S, Yamaguchi M, Fujii H, Kawakami Y, Kawase T, et al. Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. Cancer Lett 2010;291(2):150-7. doi: 10.1016/j.canlet.2009.10.010

[16]. Maira SM, Stauffer F, Schnell C, García-Echeverría C. PI3K inhibitors for cancer treatment: where do we stand? Biochem Soc Trans. 2009;37(Pt 1):265-72. doi: 10.1042/BST0370265

[17]. Hambardzumyan D, Becher OJ, Rosenblum MK, Pandolfi PP, Manova-Todorova K, Holland EC. PI3K pathway regulates survival of cancer stem cells residing in the perivascular niche following radiation in medulloblastoma in vivo. Genes Dev 2008; 22(4): 436–48. doi: 10.1101/gad.1627008

[18]. Nalini V, Segu R, Deepa PR, Khetan V, Vasudevan M, Krishnakumar S. Molecular insights on post-chemotherapy

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]

retinoblastoma by microarray gene expression analysis. Bioinform Biol Insights 2013;7:289-306. doi: 10.4137/BBI.S12494

[19]. Leidinger P, Keller A, Bioinformatics C. The miRNome of Alzheimer's disease: consistent downregulation of the miR-132/212 cluster. Neurobiol Aging 2016;50(4):167–77. http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.019

[20]. Venkatesan N, Deepa PR, Vasudevan M, Khetan V, Reddy AM, Krishnakumar S. Integrated analysis of dysregulated miRNA-gene expression in HMGA2-silenced retinoblastoma cells. Bioinform Biol Insights 2014;8:177-91. doi: 10.4137/BBI.S16958

[21]. Lu VM, Jue TR, McDonald KL, Rovin RA. The survival effect of repeat surgery at glioblastoma recurrence and its trend: a systematic review and meta-analysis. World Neurosurg 2018;115:453–9. doi: 10.1016/j.wneu.2018.04.016

[22]. Jeon HY, Ham SW, Kim JK, Jin X, Lee SY, Shin YJ, et al. Ly6G+ inflammatory cells enable the conversion of cancer cells to cancer stem cells in an irradiated glioblastoma model. Cell Death \& Differ 2019;26(10):2139–56. doi: 10.1038/s41418-019-0282-0

[23]. Ryskalin L, Gaglione A, Limanaqi F, Biagioni F, Familiari P, Frati A, et al. The autophagy status of cancer stem cells in gliobastoma multiforme: From cancer promotion to therapeutic strategies. Int J Mol Sci 2019;20(15):3824. doi: 10.3390/ijms20153824

[24]. Angelucci C, D'Alessio A, Lama G, Binda E, Mangiola A, Vescovi AL, et al. Cancer stem cells from peritumoral tissue of glioblastoma multiforme: The possible missing link between tumor development and progression. Oncotarget. 2018;9(46):28116. doi: 10.18632/oncotarget.25565

[25]. Ma Q, Long W, Xing C, Chu J, Luo M, Wang HY, et al. Cancer stem cells and immunosuppressive microenvironment in glioma. Front Immunol 2018;9:2924. doi: 10.3389/fimmu.2018.02924

[26]. van Schaijik B, Wickremesekera AC, Mantamadiotis T, Kaye AH, Tan ST, Stylli SS, et al. Circulating tumor stem cells and glioblastoma: A review. J Clin Neurosci 2019;61:5–9. doi: 10.1016/j.jocn.2018.12.019

[27]. Yin J, Kim SS, Choi E, Oh YT, Lin W, Kim TH, et al. ARS2/MAGL signaling in glioblastoma stem cells promotes self-renewal and M2-like polarization of tumor-associated macrophages. Nat Commun 2020;11(1):1–15. doi: 10.1038/s41467-020-16789-2

[28]. Takashima Y, Kawaguchi A, Yamanaka R. Promising prognosis marker candidates on the status of epithelial--mesenchymal transition and glioma stem cells in glioblastoma. Cells 2019;8(11):1312. doi: 10.3390/cells8111312

[29]. Wen J, Li J, Liang X, Wang A. Association of Polymorphisms in Vitamin D-Metabolizing Enzymes DHCR7 and CYP2R1 with Cancer Susceptibility: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dis Markers 2021; 2021: 6615001.doi: 10.1155/2021/6615001

[30]. Zhang D, Wang Y, Tang J, Mu H. Random laser marked PLCD1 gene therapy effect on human breast cancer. J Appl Phys 2019;125(20):203102. https://doi.org/10.1063/1.5095834

[31]. Sanchez-Solana B, Wang D, Qian X, Velayoudame P, Simanshu DK, Acharya JK, et al. The tumor suppressor activity of DLC1 requires the interaction of its START domain with Phosphatidylserine, PLCD1, and Caveolin-1. Mol Cancer 2021;20(1):141. doi: 10.1186/s12943-021-01439-y

[32]. He X, Meng F, Yu Z, Zhu X, Qin L, Wu X, et al. PLCD1 suppressed cellular proliferation, invasion, and migration via inhibition of Wnt/$β$-catenin signaling pathway in esophageal squamous cell carcinoma. Dig Dis Sci 2021;66(2):442-51. doi: 10.1007/s10620-020-06218-1

[33]. Chen W, Jiang J, Gong L, Shu Z, Xiang D, Zhang X, et al. Hepatitis B virus P protein initiates glycolytic bypass in HBV-related hepatocellular carcinoma via a FOXO3/miRNA-30b-5p/MINPP1 axis. J Exp Clin Cancer Res 2021;40(1):1. doi: 10.1186/s13046-020-01803-8

[34]. Zheng X, Liu H, Zhong X, Liu X, Cai Z, Chen Y, et al. HK1 induces epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of colorectal cancer. Cancer Res (2021) 81 (13_Supplement): 2840. https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-2840

[35]. Liu D, Mao Y, Chen C, Zhu F, Lu W, Ma H. Expression patterns and clinical significances of ENO2 in lung cancer: an analysis based on Oncomine database. Ann Transl Med 2020; 8(10): 639. doi: 10.21037/atm-20-3354

[36]. Zheng Y, Wu C, Yang J, Zhao Y, Jia H, Xue M, et al. Insulin-like growth factor 1-induced enolase 2 deacetylation by HDAC3 promotes metastasis of pancreatic cancer. Signal Transduct Target Ther 2020;5(1):53. doi: 10.1038/s41392-020-0146-6

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-07]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.19]