

Original Article

Meta-Analysis of Cervical Cancer Transcriptome with a Network Approach to Identify Key Genes in the Disease

Parviz Malekzadeh¹, Amir Zarei², Mehdi Sadeghi^{2*}

¹Department of Biology,
Faculty of Basic Science,
University of Qom, Qom,
Iran.

²Department of Cellular &
Molecular Biology, Faculty
of Basic Science, Semnan
University, Semnan, Iran.

*Corresponding Author:
Mehdi Sadeghi; Department
of Cellular & Molecular
Biology, Faculty of Basic
Science, Semnan University,
Semnan, Iran.

Email:
mehdisadeghi@semnan.ac.ir

Received: 28 Oct, 2018
Accepted: 11 Dec, 2019

Abstract

Background and Objectives: Cervical cancer is one of the most prevalent cancers among women. Accurate diagnosis and treatment of complex diseases require precise identification of molecular characteristics of the disease. Transcriptome profiles provide valuable information on gene expression of the studied cells. Applying meta-analysis approach along with network-based approaches provides precise and valuable information about studied data, which can be used in developing new diagnostic and therapeutic methods. The aim of this study was meta-analysis investigation of cervical cancer transcriptome using a network approach in order to identify key genes in the disease.

Methods: In the current study, three data-sets including 189 cervical cancer samples, were selected for cervical cancer. The data sets were analyzed separately and the results were integrated to obtain genes with the same expression pattern. These genes were used to construct gene regulatory network by STRING database. Network parameters (including degree and betweenness centrality), were used to explore key elements in the network, which are generalizable to cervical cancer.

Results: In this study, 194 genes with same expression pattern, were identified in the three data-sets. Moreover, the obtained network analysis led to identification of 12 key genes in the gene expression regulatory network. Some of these genes have been previously reported as oncogenes and are involved in cell cycle regulation and DNA repair pathways.

Conclusion: According to the results of this study, these genes can be considered as the potential diagnostic and therapeutic markers for the treatment of cervical cancer.

Keywords: Uterine cervical neoplasms; Gene expression profiling; Gene regulatory network; Transcriptome analysis.

DOI: 10.29252/qums.13.10.53

متاآنالیز ترنسکریپتومی سرطان دهانه رحم با رویکرد شبکه، به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی در بیماری

پرویز ملک‌زاده^۱، امیر زارعی^۲، مهدی صادقی^{۳*}

چکیده

زمینه و هدف: سرطان دهانه رحم، از جمله شایع‌ترین بیماری‌ها در زنان است. تشخیص دقیق و درمان بیماری‌های پیچیده نیازمند شناسایی دقیق ویژگی‌های مولکولی بیماری می‌باشد. پروفایل‌های ترنسکریپتومی حاوی اطلاعات با ارزشی در زمینه بیان ژن سلول‌های موردبررسی می‌باشد. به کارگیری رویکرد تحلیلی متاآنالیز در کنار روش‌های مبتنی بر شبکه، اطلاعات دقیق و با ارزشی از داده‌های مورد مطالعه در اختیار قرار می‌دهد که می‌تواند در توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی جدید مورد استفاده قرار گیرد. این مطالعه با هدف بررسی متاآنالیز ترنسکریپتومی سرطان دهانه رحم با رویکرد شبکه، به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی در بیماری انجام شد.

روش بررسی: در مطالعه حاضر، سه مجموعه داده با ۱۸۹ نمونه برای سرطان دهانه رحم انتخاب شد. مجموعه داده‌ها به‌طور جداگانه بررسی و نتایج حاصل در جهت به دست آوردن ژن‌ها با الگوی بیان یکسان تلفیق گردید. از این ژن‌ها در مرحله بعد، به‌منظور ساخت شبکه تنظیمی بیان ژنی به کمک پایگاه داده STRING استفاده شد. جهت شناسایی عناصر کلیدی در شبکه که قابل تعمیم به سرطان دهانه رحم می‌باشند نیز پارامترهای شبکه (شامل درجه و مرکزیت بینایی) به کار برده شد.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۱۹۴ ژن با الگوی بیانی دقیقاً یکسان، بین سه مجموعه شناسایی گردید. همچنین با آنالیز شبکه به‌دست‌آمده، ۱۲ ژن کلیدی در شبکه تنظیم بیان ژن سرطان دهانه رحم شناسایی شد. (برخی از این ژن‌ها قبلاً به‌عنوان انکوژن گزارش شده و در مسیر تنظیم چرخه سلولی و مسیرهای ترمیم DNA نقش دارند).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، این ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان مارکرهای بالقوه تشخیصی و درمانی برای درمان سرطان دهانه رحم مورد توجه قرار گیرند.

کلیدواژه‌ها: سرطان دهانه رحم؛ پروفایل بیان ژن؛ شبکه تنظیم بیان ژن؛ آنالیز ترنسکریپتومی.

^۱گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران.

^۲گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

* نویسنده مسئول مکاتبات:

مهدی صادقی؛ گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه سمنان، سمنان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
mehdisadeghi@semnan.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۸/۸/۶

تاریخ پذیرش: ۹۸/۹/۲۰

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Malekzadeh P, Zarei A, Sadeghi M. Meta-analysis of cervical cancer transcriptome with a network approach to identify key genes in the disease. Qom Univ Med Sci J 2019;13(10):53-71. [Full Text in Persian]

مقدمه

در سال ۲۰۱۸، حدود ۱۸/۱ میلیون سرطان جدید یافت شد که براساس آمار در این سال، سرطان دهانه رحم از نظر بروز بیماری، همچنین میزان مرگ‌ومیر، در رتبه چهارم سرطان‌های زنان قرار گرفت (۱). سرطان، یکی از بیماری‌های وحشتناک قرن بیستم بوده و انتظار می‌رود یکی از چالش‌های بزرگ سلامتی انسان برای قرن بیست‌ویکم باشد. امروزه، بشر به‌طور دائم در معرض انواع عوامل ایجادکننده سرطان (معروف به سرطان‌زاها) قرار دارد (۲). همه‌ساله تقریباً ۴۷۰۰۰۰ مورد جدید از سرطان دهانه رحم تشخیص داده می‌شود و تقریباً تعداد ۲۳۰۰۰۰ زن در سراسر جهان به‌علت این بیماری می‌میرند که بیشتر موارد مرگ‌ومیر (تقریباً ۸۰٪)، در کشورهای در حال توسعه رخ می‌دهد (۳). میزان شیوع سرطان دهانه رحم در سرتاسر دنیا متفاوت بوده و بالاترین میزان آن در آفریقای شرقی (از جمله زیمبابوه) و پایین‌ترین آن در غرب آسیا می‌باشد (۴).

اگرچه عفونت با ویروس انسانی برای رشد سرطان دهانه رحم ضروری است، اما به‌تنهایی برای توضیح سرطان دهانه رحم کافی نیست؛ بنابراین باید عوامل خطر دیگری مانند فاکتورهای ژنتیکی، میزان مشخص و اهمیت آن‌ها در القای سرطان دهانه رحم معلوم گردد. با توجه به اینکه مطالعات پروفایل بیان ژن در دهه گذشته، یافته‌های مولکولی قابل توجهی را در مورد سرطان دهانه در اختیار گذاشته، اما هنوز غربالگری کافی و راهکار درمانی مؤثری حاصل نشده است (۵). در بررسی‌های صورت گرفته ژن‌هایی همچون *TGFBR2*، *CASP8*، *ERBB3*، *SHKBP1*، *HLA_A* به‌عنوان ژن‌های جهش‌یافته قابل توجه در سرطان دهانه رحم شناسایی شده‌اند (۶).

با بررسی و تجزیه و تحلیل داده‌های حاصل از *KEGG93*، مسیر تنظیم‌شده از جمله STAT-JAK-NOTCH-MTOR یافته شده

است، همچنین ژن‌هایی همچون

JAK2، *STAM1*، *SOS1*، *AOAM17*، *PSEN1*، *NCSTN*، *PRS6* که در بیماری سرطان دهانه رحم تغییر بیان دارند، موردسنجش قرار گرفته‌اند (۷). از طرفی، بررسی ژن‌هایی که به RNA اتصال

می‌یابند، نشان‌دهنده تغییر بیان ژن‌هایی همچون

HSBP1، *KHSRP*، *NOVA1*، *CDKN2A*، *ELAVL2*، *GRB7* می‌باشد (۸).

در بررسی‌های دیگر، ژن‌های مربوط به انتقال اپی‌تلیال مزانشیمی (شامل: *FGF13*، *ID2*، *JAK1*، *FGF2*، *PIK3R1*، *AKT3*، *STAT3*، *MAP2K*) یافته شده‌اند (۹). در بیماری سرطان دهانه رحم علاوه بر سرکوبگرهای تومور و انکوژن‌ها (سرطان‌زا)، گیرنده‌های مختلفی همچون *EPA4*، *EPA5*، *EPHB2*، گیرنده‌های اندوتلین (*EDNRB* و *EDNRA*)، همچنین گیرنده‌های هسته‌ای (*NR2C1* و *NCOA3*) نقش دارند (۵) استفاده از رویکردهای توان بالا مانند پروفایل‌های بیان ژن میکروآری و RNA-seq باعث شده تا یک نگاه بی‌سابقه به عملکرد ژنوم فراهم گردد. استخراج دقیق چنین داده‌ها و تجزیه و تحلیل آن‌ها، امکان شناسایی دقیق ژن‌ها و مسیرهای درگیر بیولوژیکی در بیماری‌های مختلف از جمله سرطان را عملی می‌سازد. با توجه به حجم وسیع اطلاعات موجود در این داده‌ها و ابعاد بسیار زیاد آن‌ها، تجزیه و تحلیل این داده‌ها نیازمند استفاده از فن‌های مبتنی بر شبکه بوده که هم درک اطلاعات را برای بیولوژیست‌ها تسهیل می‌کند و هم ابزارهای بسیاری را برای تجزیه و تحلیل شبکه‌های موجود فراهم می‌کند. داده‌های بیان ژن به‌طور گسترده برای ساخت شبکه‌های تنظیم بیان ژن مورد استفاده قرار می‌گیرند، همچنین تکنیک‌ها و پایگاه‌های داده‌ای متنوعی برای ساخت این شبکه‌ها وجود دارد. شبکه‌های تنظیم بیان ژن از گره‌هایی تشکیل شده که نماینده ژن‌ها در سیستم مورد بررسی هستند و به‌واسطه یال‌های نشان‌دهنده روابط تنظیمی بین ژن‌ها، به یکدیگر متصل می‌گردند. این شبکه‌ها که مدل فشرده‌ای از سیستم هستند، می‌توانند ژن‌های تأثیرگذار در بیماری مورد بررسی را نشان دهند.

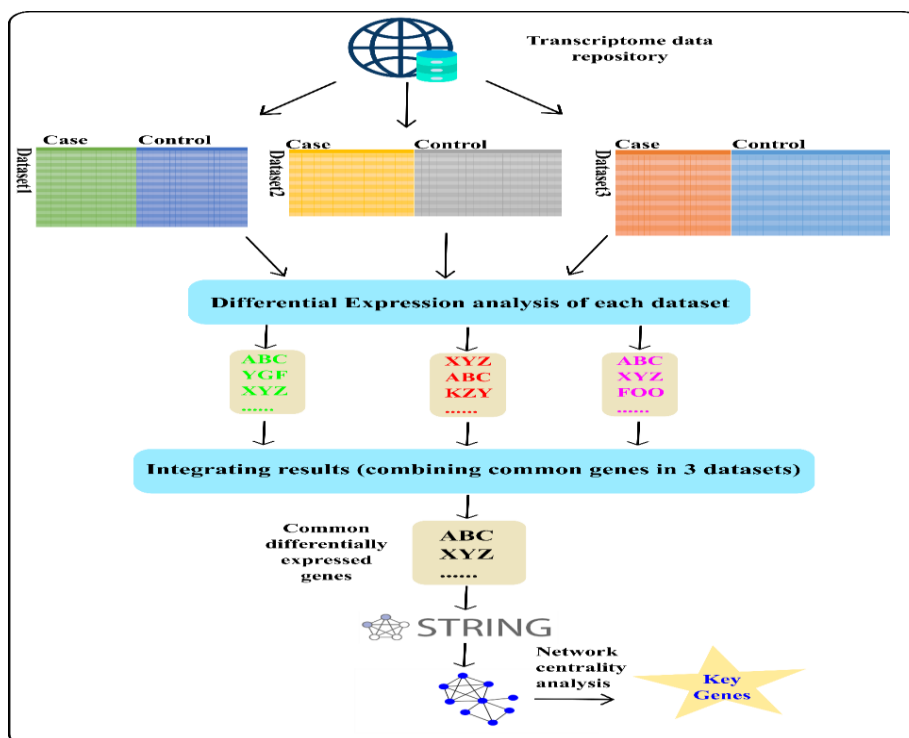
در مطالعه حاضر مجموعه‌هایی از دیتاست‌های بیان ژن مربوط به سرطان دهانه رحم، از پایگاه داده GEO برای انجام یک meta-analysis انتخاب شد. با استفاده از این داده‌ها ژن‌های درگیر در سرطان دهانه رحم، شناسایی و شبکه تنظیم بیان ژنی مربوط به آن با استفاده از پایگاه داده STRING به دست آمد. با آنالیز شبکه به دست آمده، مجموعه‌ای از ژن‌های تأثیرگذار موردشناسایی قرار گرفتند که می‌توانند به‌منظور توسعه روش‌های نوین درمانی و تشخیصی مورد ارزیابی‌های بیشتر قرار گیرند.

روش بررسی

در مطالعه حاضر، سه مجموعه داده بیان ژن سرطان دهانه رحم با کدهای دسترسی GSE39001، GSE9750 و GSE63514 از پایگاه داده GEO در نمونه‌های سالم و سرطانی انتخاب شدند. برای انجام این متا آنالیز از داده‌های ترنسکرپتومی مربوط به نمونه‌های سالم و گرفته‌شده از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم استفاده گردید. مجموعه داده GSE39001 از ۷۹ نمونه تشکیل می‌شد که ۱۷ مورد آن مربوط به داده‌های ترنسکرپتومی نمونه‌های سالم و ۶۲ مورد مربوط به داده‌های بیان ژنی گرفته‌شده از بیماران مبتلا به سرطان دهانه رحم بود. در مجموعه داده GSE9750، از داده‌های ترنسکرپتومی مربوط به ۲۵ نمونه سالم بافت دهانه رحم و ۳۳ مورد مربوط به نمونه‌های سرطان دهانه رحم و در مجموعه داده GSE63514 از داده‌های ترنسکرپتومی ۲۴ بافت سالم دهانه رحم و ۲۸ مورد سرطانی استفاده شد (۱۰-۱۲). در کل، جامعه آماری شامل ۱۸۹ نمونه بود.

به منظور شناسایی ژن‌های دارای تفاوت بیان، از نرم‌افزار برخط GEO2R در NCBI استفاده گردید. با مشخص کردن گروه‌های سالم و سرطانی در هر کدام از دیتاست‌ها، آنالیز تفاوت بیان انجام شد. در ژن‌هایی که p کمتر از ۰/۰۵ داشتند، از آماره تی تست جهت تفاوت بیان ژن استفاده گردید.

به منظور کاستن از خطای آنالیز، اصلاح BH در آزمون آماری اعمال گردید و برای ادامه آنالیز، ژن‌هایی که میزان تفاوت بیان آن‌ها (Log2 fold change) بیشتر از ۱ بود، انتخاب شدند. آنالیز ذکر شده برای هر سه مجموعه داده انتخاب شده، اعمال گردید و ژن‌های دارای تفاوت بیان برای هر سه به دست آمد. دو رویکرد برای یک‌پارچه‌سازی مجموعه داده‌ها انتخاب شد. یک رویکرد، یک‌پارچه‌سازی تمام داده‌ها از سه مجموعه داده و اعمال فرآیندهای نرم‌الیزاسیون، به منظور برطرف کردن تغییرات غیربیولوژیکی برخاسته از شرایط آزمایشگاهی در آزمایشگاه‌های مختلف بوده که این روش چالش‌های محاسباتی خاص خود را دارا می‌باشد که به این روش cross-platform analysis گفته می‌شود. روش دیگر مورد استفاده جهت انجام آنالیز به‌طور مستقل در سه مجموعه داده، یافتن ژن‌های دارای تفاوت بیان در هر سه مجموعه داده و در نهایت، انتخاب ژن‌هایی است که به‌طور مشترک در هر سه مجموعه دارای تفاوت بیان هستند (۱۳). برای ادامه مطالعه، رویکرد دوم در نظر گرفته شد و ژن‌هایی که به‌طور مشترک در هر سه مجموعه دارای تفاوت بیان بودند، انتخاب شدند (شکل شماره ۱). همچنین جهت استخراج اطلاعات از نتایج گرفته‌شده، از GEO2R زبان برنامه‌نویسی R استفاده شد (۱۴).



شکل شماره ۱: روش انجام متاآنالیز بر روی سه مجموعه داده انتخاب شده.

درجه (DG)، نشان‌دهنده تعداد اتصالات یک گره به سایر گره‌ها در شبکه است و هرچه گرهی درجه بالاتری در شبکه داشته باشد، نشان‌دهنده نقش مرکزی آن گره در شبکه است. پارامتر بعدی مورد استفاده برای آنالیز شبکه، مرکزیت بینایی (BC) است. این پارامتر نشان می‌دهد یک گره تا چه حدی در شبکه نقش پل را برای اتصال بخش‌هایی از شبکه که باهم اتصال ندارند، بازی می‌کند. با استفاده از افزونه Network Analyzer نرم‌افزار Cytoscape، مقادیر دو پارامتر ذکر شده برای تمام گره‌ها به دست آمد و ژن‌هایی که ۵ مقدار بیشینه برای دو پارامتر داشتند به عنوان ژن‌های تأثیرگذار در شبکه گزارش شدند (۲۳). همچنین به منظور فیلتر کردن شبکه ساخته شده و مطالعه ژن‌هایی که در سرطان دهانه رحم به میزان زیادی تحت تأثیر قرار گرفته‌اند، از میان مجموعه ژن‌های به دست آمده، مواردی که مقدار قدر مطلق LFC بیشتر از ۲ داشتند، انتخاب شدند و به منظور ساخت شبکه با استفاده از پایگاه داده STRING مورد تحلیل و بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

مطالعه انجام شده بر روی سه مجموعه داده (۱۸۹ نمونه) برای مجموعه داده با کد دسترسی GSE9750، ۵۸ نمونه؛ برای مجموعه داده با کد دسترسی GSE514، ۵۲ نمونه و برای مجموعه داده با کد دسترسی GSE39001، ۷۹ نمونه را در برمی‌گرفت. آنالیز تفاوت بیان (شامل مقایسه نمونه‌های سرطانی با نمونه‌های سالم در هر مجموعه داده) با در نظر گرفتن $p < 0.05$ و قدر مطلق $LFC > 1$ به شرح زیر می‌باشد:

در مجموعه داده با کد دسترسی GSE39001، ۸۷۶ ژن و برای مجموعه داده GSE9750، ۷۲۴ ژن و برای مجموعه داده با کد دسترسی GSE63514، ۷۸۴ مورد ژن یافت شد. تعداد ژن‌های افزایش بیان و کاهش بیان در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

ژن‌های دارای تفاوت بیان، در سه مجموعه داده انتخاب شده به طور جداگانه مورد شناسایی قرار گرفتند، سپس ژن‌هایی که به طور مشترک در سه مجموعه داده شناسایی شدند، به منظور آنالیز بیشتر تلفیق گردیدند. جهت بررسی نحوه میانکشی میان ژن‌های شناسایی شده، این مجموعه ژن‌ها وارد پایگاه داده String گردید و شبکه تنظیم بیان این ژن‌ها ساخته شد. در ادامه، این شبکه تنظیم بیان ژن به منظور شناسایی ژن‌های کلیدی با استفاده از پارامترهای مرکزی شبکه مورد تحلیل قرار گرفت.

همچنین به منظور شناسایی مسیرهای بیولوژیکی درگیر در بیماری مورد بررسی، از عناوین بیولوژیکی KEGG و GO استفاده شد (۱۷-۱۵). برای تفسیر لیست ژن‌ها نیز براساس پایگاه‌های داده GO و KEGG از نرم‌افزار بر خط DAVID استفاده شد (۱۸، ۱۹). (این نرم‌افزار با استفاده از آماره هایپرژئومتری تست و مسیرهای KEGG و GO، مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با لیست ژن‌های ارائه شده را نمایش می‌دهد). مسیرهای بیولوژیکی با pvalue کمتر از ۰/۰۵ برای گزارش، انتخاب شد و به منظور کاستن از خطای آنالیز، اصلاح BH در آزمون آماری اعمال گردید.

به منظور ساخت شبکه تنظیم بیان ژن، لیست ژن به دست آمده وارد پایگاه داده STRING گردید (۲۱، ۲۰). پایگاه داده STRING حاوی اطلاعات مربوط به اندرکنش پروتئین‌ها/ژن‌ها بوده که از منابع آزمایشگاهی و محاسباتی به دست می‌آید. از این پایگاه داده برای ساخت شبکه‌های تنظیم بیان ژن استفاده می‌شود. با وارد کردن لیست ژن به دست آمده، این پایگاه داده شبکه‌ای حاوی ارتباطات تنظیمی بین ژن‌ها را به عنوان خروجی ارائه می‌کند. در این مطالعه، جهت آنالیز شبکه به دست آمده، از نرم‌افزار Cytoscape (۲۲) و به منظور آنالیز شبکه، از پارامترهای توپولوژیکی شبکه استفاده شد. پارامترهای توپولوژیکی شبکه می‌توانند تعیین‌کننده عناصر (ژن‌های) تأثیرگذار و مهم در شبکه باشند. در این بررسی از دو پارامتر مهم (جزء پارامترهای مرکزیت شبکه) برای آنالیز شبکه استفاده گردید.

جدول شماره ۱: تعداد ژن‌های با افزایش و کاهش بیان، براساس LFC برای سه مجموعه داده

تعداد کل ژن‌ها	تعداد ژن‌ها با کاهش بیان	تعداد ژن‌ها با افزایش بیان	مجموعه داده
۸۶۷	۳۸۶	۴۸۱	GSE39001
۷۲۴	۳۴۳	۳۸۱	GSE9750
۷۸۴	۳۶۱	۴۲۳	GSE63514
۲۰۰	۷۷	۱۱۷	بررسی کلی در سه مجموعه داده

از این تعداد، ۲۰۰ مورد به‌طور مشترک در هر سه مجموعه داده بیان ژنی متفاوتی در سه مجموعه داده بودند (جدول تکمیلی شماره ۱ و ۲).
 یافت شد که ۱۱۷ مورد به‌طور مشترک افزایش بیان و ۷۷ مورد نیز به‌طور مشترک کاهش بیان داشتند و ۶ مورد نیز دارای الگوی ۲۰۰ ژن مشترک مورد شناسایی، برای مطالعه بیشتر در نظر گرفته شدند.

جدول تکمیلی شماره ۱: ۱۷۴ ژن مشترک با الگوی بیانی یکسان در سه مجموعه داده مورد بررسی برای سرطان دهانه رحم

نحوه تغییر بیان ژن	genes	GSE39001	GSE63514	GSE9750
downregulated	<i>CFD</i>	-۳/۹۸۶۵۴	-۲/۹۱۳۳۹	-۲/۸۳۱۶۲
	<i>APOD</i>	-۳/۷۵۵۷۸	-۳/۵۲۹۷۵	-۲/۵۴۸۶۹
	<i>CRNN</i>	-۳/۳۶۰۹۷	-۹/۵۰۹۳۲	-۸/۰۶۸۷۶
	<i>CXCL14</i>	-۳/۲۱۷۵	-۳/۷۷۱۶۷	-۲/۲۶۹۹۳
	<i>CRISP3</i>	-۳/۱۷۹۷۱	-۸/۹۰۶۳۴	-۷/۲۰۷۳۶
	<i>MAL</i>	-۳/۱۷۸۲۸	-۶/۳۴۹۹۸	-۶/۳۴۹۲۴
	<i>ESR1</i>	-۳/۰۹۵۴۷	-۴/۱۲۱۲۶	-۳/۱۵۱۶
	<i>CRCT1</i>	-۳/۰۱۸۲۱	-۵/۳۴۰۵۳	-۵/۵۴۲۶۳
	<i>DEFB1</i>	-۲/۷۹۳۴	-۲/۶۸۱۲۳	-۱/۷۰۳۷
	<i>SPINK5</i>	-۲/۷۸۰۹۷	-۵/۸۴۷۹۷	-۴/۹۷۷۵۴
	<i>NDN</i>	-۲/۶۸۶۳۴	-۲/۳۸۳۳۶	-۱/۵۳۰۰۸
	<i>ID4</i>	-۲/۶۲۹۴۹	-۲/۰۶۸۱۵	-۲/۳۱۴۸۷
	<i>KRT13</i>	-۲/۶۱۱۰۸	-۴/۶۷۰۴۲	-۴/۵۰۲۹۷
	<i>SPRR3</i>	-۲/۵۰۴۳۹	-۵/۵۵۵۳۸	-۴/۶۳۵۹۷
	<i>ALOX12</i>	-۲/۵۰۲۱۱	-۵/۲۶۹۷۱	-۵/۵۶۳۱۱
	<i>PPP1R3C</i>	-۲/۴۶۵۰۷	-۵/۱۲۴۱۵	-۴/۵۴۴۶۲
	<i>ABCA8</i>	-۲/۴۴۴۹۷	-۱/۸۶۴۴۸	-۲/۳۶۲۴۸
	<i>EDN3</i>	-۲/۳۵۷۷۹	-۵/۳۹۸۷۷	-۵/۱۲۸۲۹
	<i>MPPED2</i>	-۲/۳۱۳۶	-۳/۱۸۷۰۶	-۱/۵۱۳۷۱
	<i>RAI2</i>	-۲/۲۹۷۰۵	-۱/۵۳۶۳۱	-۱/۸۶۴۱
	<i>TGFB3</i>	-۲/۲۲۲۴	-۱/۷۴۰۸۹	-۱/۶۲۶۶
	<i>FCGBP</i>	-۲/۲۱۵۷۱	-۴/۷۱۹۸۷	-۱/۵۹۹۶۳
	<i>NDP</i>	-۲/۰۹۵۱۲	-۱/۴۵۲۷۱	-۱/۰۰۱۶۳
	<i>KCNJ15</i>	-۱/۸۵۲۳۴	-۱/۷۸۱۷۲	-۲/۱۸۴۹۳
	<i>KRT1</i>	-۱/۸۴۰۶۸	-۵/۲۲۸۳۸	-۶/۴۵۸۹۵
	<i>SLC24A3</i>	-۱/۸۲۵۲۶	-۲/۶۰۰۸۱	-۳/۰۷۵۴۴
	<i>CRYAB</i>	-۱/۸۰۶۲۴	-۳/۸۱۳۸	-۳/۸۱۲۶۲
	<i>PDGFD</i>	-۱/۷۷۶۵۷	-۲/۶۸۶۱۲	-۲/۳۹۶۴
	<i>CLU</i>	-۱/۷۶۳۵۷	-۲/۶۷۳۹	-۱/۰۰۱۸
	<i>SCNN1B</i>	-۱/۷۰۴۷۶	-۵/۳۰۵۲	-۱/۷۹۷۷۹
	<i>SLPI</i>	-۱/۷۰۳۸۶	-۲/۸۸۸۰۶	-۱/۵۲۰۶۹
	<i>SLIT2</i>	-۱/۶۶۶۷	-۱/۸۲۹۹۴	-۱/۳۴۳۸
	<i>SCEL</i>	-۱/۶۵۰۷۴	-۴/۰۴۰۳۶	-۵/۱۱۰۴۳
	<i>FZD10</i>	-۱/۶۰۸۱	-۲/۰۴۲۶۳	-۱/۲۵۲۸۱
	<i>SORL1</i>	-۱/۵۰۵۰۷	-۱/۴۳۴۷۴	-۱/۰۱۵۵۲
	<i>FAM107A</i>	-۱/۵۰۰۶۳	-۱/۱۶۰۹	-۲/۵۵۴۹۷
	<i>EMP1</i>	-۱/۴۹۳۴۳	-۳/۴۱۵۸	-۳/۲۸۱۶۹
	<i>IVL</i>	-۱/۴۵۱۱۲	-۴/۲۴۶۳	-۴/۲۲۲۰۳

	<i>SEPP1</i>	-1/4311	-1/68006	-1/42453
	<i>LDOC1</i>	-1/4182	-2/21414	-1/47209
	<i>IL20RA</i>	-1/40419	-2/37626	-1/58759
	<i>CX3CR1</i>	-1/39308	-1/45871	-1/50059
	<i>MAOB</i>	-1/37765	-1/46874	-2/58659
	<i>KAT2B</i>	-1/36635	-1/09283	-2/33739
	<i>DACH1</i>	-1/3496	-1/21124	-1/62813
	<i>EPHB6</i>	-1/32615	-1/58992	-1/1666
	<i>HPGD</i>	-1/31197	-4/56492	-4/0705
	<i>FBXL7</i>	-1/29126	-1/32053	-1/12941
	<i>GSTA4</i>	-1/27762	-2/0365	-2/46023
	<i>CITED2</i>	-1/26992	-1/79416	-2/39181
	<i>BDKRB2</i>	-1/2638	-1/53659	-1/11289
	<i>AQP1</i>	-1/25746	-1/691	-1/57834
	<i>PEBP1</i>	-1/23628	-1/48736	-1/09831
	<i>DPP4</i>	-1/19331	-3/0885	-2/62411
	<i>KLF4</i>	-1/19241	-2/58975	-4/12744
	<i>UPK1A</i>	-1/16597	-5/6827	-4/69754
	<i>BBOX1</i>	-1/15676	-4/82783	-3/87692
	<i>KLK11</i>	-1/15441	-4/59572	-3/69973
	<i>CDA</i>	-1/14209	-3/32467	-4/67494
	<i>RRAGD</i>	-1/14035	-1/69554	-1/9702
	<i>KLK12</i>	-1/13964	-4/8272	-5/23699
	<i>ENTPD3</i>	-1/1395	-1/05753	-1/03931
	<i>TST</i>	-1/13182	-2/20124	-1/95052
	<i>ECM1</i>	-1/12353	-2/79314	-1/71196
	<i>CH25H</i>	-1/12259	-1/97272	-1/04183
	<i>SLC5A1</i>	-1/1101	-3/66146	-1/89672
	<i>SLURP1</i>	-1/09542	-4/88766	-6/1222
	<i>ENDOU</i>	-1/08589	-5/78739	-6/11341
	<i>PDLIM2</i>	-1/08312	-1/75715	-2/13592
	<i>DSG1</i>	-1/07048	-3/98159	-6/33972
	<i>NSG1</i>	-1/05998	-4/24257	-2/87885
	<i>PENK</i>	-1/05382	-1/69956	-1/34049
	<i>GAS7</i>	-1/04542	-1/47455	-2/0662
	<i>GPX3</i>	-1/02214	-4/14608	-3/63658
	<i>SMARCD3</i>	-1/01911	-1/93314	-1/06503
	<i>IL1R2</i>	-1/01184	-4/11453	-2/48547
	<i>ACPP</i>	-1/01061	-3/2113	-3/29892
upregulated	<i>HMMR</i>	1/001522	2/960905	1/499033
	<i>RAD51</i>	1/00297	1/546004	1/204826
	<i>SLC16A1</i>	1/016659	2/955078	1/376232
	<i>MYBL2</i>	1/019464	2/561977	1/934926
	<i>KIF23</i>	1/041001	3/075728	1/547452
	<i>BRCA1</i>	1/061129	1/51802	1/280733

<i>MKI67</i>	۱/۰۶۱۷۸۸	۲/۵۹۴۲۴۵	۱/۴۹۶۲۶۹
<i>INHBA</i>	۱/۰۶۴۶۵۵	۴/۶۴۶۹۴۷	۴/۱۲۹۷۵
<i>USP18</i>	۱/۰۷۹۷۴۳	۲/۳۹۲۷۸۶	۱/۶۸۲۳۷۳
<i>CDK2</i>	۱/۰۸۰۳۹۶	۲/۱۰۸۵۷۱	۱/۰۸۴۵۱۷
<i>TNNT1</i>	۱/۰۸۸۶۰۵	۱/۶۷۲۳۶۳	۲/۰۴۸۴۸۵
<i>NUP62</i>	۱/۰۸۹۳۰۷	۱/۴۹۸۳۷۷	۱/۸۸۷۳۰۳
<i>PLAUR</i>	۱/۱۰۴۸۸۸	۳/۰۳۳۷۳۱	۱/۰۰۷۷۳۱
<i>LMNB1</i>	۱/۱۱۲۶۴۱	۱/۸۹۹۷۴۲	۱/۴۵۷۲۹۹
<i>IFI44</i>	۱/۱۴۴۹۰۸	۲/۹۳۶۹	۱/۲۲۹۰۰۲
<i>WARS</i>	۱/۱۴۹۳۹۴	۱/۸۵۳۵۰۶	۱/۸۰۹۰۳۸
<i>MLF1</i>	۱/۱۵۷۴۳۴	۳/۹۲۵۹۴۲	۱/۶۲۸۷۴
<i>MICB</i>	۱/۱۶۱۷۶۶	۲/۵۳۵۸۶۴	۱/۱۸۷۰۸۳
<i>CHI3L1</i>	۱/۱۶۴۸۷۷	۳/۱۰۲۵۴۵	۱/۶۶۳۲۹۸
<i>KIF2C</i>	۱/۱۷۶۲۵۵	۲/۵۷۷۰۶۲	۱/۳۸۵۷۸۲
<i>SPAG5</i>	۱/۲۲۲۳۷	۳/۱۶۹۶۴۴	۱/۵۷۳۷۱۴
<i>WHSC1</i>	۱/۲۲۹۰۸۱	۱/۹۳۰۴۶۲	۲/۴۴۳۷۵۶
<i>ELF4</i>	۱/۲۷۲۱۰۳	۱/۴۰۸۹۷۲	۱/۲۴۸۶۰۹
<i>CDKN2C</i>	۱/۲۸۸۷۴۲	۱/۶۹۵۳۷۳	۱/۳۸۶۴۷
<i>CA9</i>	۱/۲۹۱۴۸۹	۴/۱۹۲۲۱۵	۱/۸۰۳۰۸
<i>ISG20</i>	۱/۲۹۶۵۰۳	۱/۸۹۷۱۸۳	۲/۳۵۹۹۳۴
<i>BUB1</i>	۱/۳۰۲۱۸۶	۲/۶۶۵۶۱۷	۱/۳۸۲۱۳۴
<i>LIG1</i>	۱/۳۱۶۷۷۶	۱/۱۵۰۳۶۶	۱/۴۳۶۱۸۹
<i>CDC45</i>	۱/۳۲۰۰۴	۲/۱۸۰۵۳۹	۲/۱۴۳۰۴۹
<i>SOX4</i>	۱/۳۲۱۵۳۵	۱/۵۴۶۴۸۸	۱/۸۸۲۷۳۷
<i>CCNE2</i>	۱/۳۲۸۸۴۹	۲/۷۴۶۲۳۱	۱/۲۷۳۲۱۴
<i>DSG2</i>	۱/۳۵۶۲۸۲	۱/۶۹۲۹۴۳	۲/۳۳۲۵۵۱
<i>EIF2S2</i>	۱/۳۵۸۹۱	۱/۴۴۱۱۶۱	۱/۵۵۳۴۴۱
<i>C1QB</i>	۱/۳۷۲۸۰۷	۲/۳۸۸۵۲۲	۱/۰۴۹۶۷۹
<i>GMPS</i>	۱/۳۹۲۳۷۴	۱/۸۶۵۶۷۴	۱/۲۳۱۹۲۵
<i>KIF15</i>	۱/۴۰۷۱۱۴	۳/۰۲۸۰۸۷	۱/۰۴۳۴۲۵
<i>LAPTM4B</i>	۱/۴۱۵۲۸۸	۱/۳۶۳۴۷۲	۱/۴۴۷۵۵۹
<i>MCM3</i>	۱/۴۳۱۹۱۷	۲/۲۲۲۹۹۷	۱/۱۳۰۶۸
<i>TRIP13</i>	۱/۴۳۸۳۷۴	۲/۸۹۵۵۰۸	۱/۰۴۴۴۵۱
<i>MMP3</i>	۱/۴۴۳۴۱۷	۲/۵۰۹۳۵۶	۱/۹۵۹۰۵۵
<i>NEFH</i>	۱/۴۴۶۱۰۳	۲/۹۳۶۹۸۳	۱/۷۷۸۰۷۴
<i>SMC1A</i>	۱/۴۵۵۵۹۸	۱/۳۸۳۳۶۶	۱/۰۱۸۰۳۴
<i>DNMT1</i>	۱/۴۶۸۰۳۹	۱/۳۲۸۳۶۵	۱/۰۳۸۷۱۱
<i>CDC25B</i>	۱/۴۷۱۵۴۸	۲/۶۶۰۵۳۶	۱/۳۳۹۶۱۹
<i>CXCL11</i>	۱/۴۹۱۶۹۵	۳/۱۴۰۴۹۴	۱/۸۹۸۸۲۴
<i>RNASEH2A</i>	۱/۵۰۳۸۸	۱/۷۷۸۹۳۶	۱/۱۴۱۵۸۶
<i>STAT1</i>	۱/۵۰۷۹۵۱	۲/۷۳۱۶۲۸	۲/۱۹۷۳۶۹
<i>RAD51AP1</i>	۱/۵۲۱۴۶	۲/۴۳۳۳۲۹	۱/۵۴۹۶۶۹
<i>STMN1</i>	۱/۵۲۸۸۱۱	۱/۹۹۱۲۴۶	۱/۰۷۴۵۳
<i>CCNA2</i>	۱/۵۳۱۶۳۷	۱/۹۹۹۶۷۶	۱/۲۱۶۲۶
<i>STIL</i>	۱/۵۷۴۰۴۳	۲/۱۹۷۷۵۴	۱/۰۱۸۷۱۱
<i>HOXC6</i>	۱/۵۸۲۴۱۱	۴/۰۶۰۵۳۴	۲/۲۶۸۷۱۴

<i>CXCL8</i>	۱/۶۰۱۲۰۳	۳/۹۲۷۰۶۵	۳/۴۶۱۳۸۸
<i>RYR1</i>	۱/۶۰۷۰۰۲	۱/۸۹۲۸۸	۱/۹۰۷۴۰۶
<i>CENPE</i>	۱/۶۱۷۳۸۲	۲/۹۸۰۲۳۳	۲/۰۱۰۱۲
<i>TK1</i>	۱/۶۲۸۹۹۲	۱/۶۷۳۲۴۸	۱/۱۹۱۲۲۶
<i>TIMELESS</i>	۱/۶۳۲۴۲۲	۱/۹۲۱۹۶۹	۱/۳۳۶۴۸۷
<i>RFC5</i>	۱/۶۴۰۰۹۳	۱/۸۲۵۰۷۵	۱/۰۵۴۸۱۹
<i>RFC3</i>	۱/۶۶۴۵۹۹	۲/۲۳۵۵۳۷	۱/۱۲۸۵۹۵
<i>AIM2</i>	۱/۶۹۰۳۸۶	۴/۸۳۲۴۳۳	۲/۰۶۴۵۳۷
<i>KIF11</i>	۱/۷۲۰۵۸۲	۲/۲۱۵۲۷۲	۱/۱۳۴۰۵۴
<i>FEN1</i>	۱/۷۲۴۴۱۱	۱/۶۷۷۰۴۸	۱/۴۳۳۲۰۵
<i>IFI44L</i>	۱/۷۴۷۹۱۸	۴/۲۷۶۷۶۲	۲/۹۶۲۹۵۲
<i>CXCL13</i>	۱/۷۶۳۹۲۷	۲/۱۵۳۳۵۹	۴/۰۷۵۲۴۱
<i>SLC38A1</i>	۱/۷۸۱۹۷۹	۱/۶۶۷۱۴۸	۱/۰۲۹۹۳۱
<i>MCM6</i>	۱/۷۸۵۶۹۵	۲/۰۰۹۴۷۶	۱/۶۵۳۱۳۹
<i>NDC80</i>	۱/۷۸۶۷۳۸	۲/۵۲۳۶۲۸	۱/۳۵۱۴۵۴
<i>TACC3</i>	۱/۷۹۲۳۴۱	۱/۳۹۷۹۴۹	۱/۸۹۱۳۵
<i>TTK</i>	۱/۷۹۹۸۸۳	۲/۳۹۱۶۲۳	۱/۴۶۷۱۳۲
<i>BIRC5</i>	۱/۸۱۱۱۲۱	۲/۲۴۶۰۶۵	۱/۶۷۹۶۵۲
<i>CKS1B</i>	۱/۸۳۵۷۵۳	۱/۶۸۸۸۳۷	۱/۰۹۳۲۹۱
<i>ISG15</i>	۱/۸۸۶۶۹۱	۲/۳۵۱۵۳۹	۲/۴۴۷۸۵۹
<i>NCAPG</i>	۱/۸۹۱۸۷۲	۲/۱۶۸۵۶۶	۱/۵۵۸۰۴۴
<i>KIF4A</i>	۱/۸۹۶۲۲۱	۲/۸۸۹۷۹۶	۱/۶۸۰۸۰۹
<i>SPP1</i>	۱/۹۰۳۱۳۱	۳/۸۵۶۶۵۳	۳/۹۵۸۱۷۷
<i>HLTF</i>	۱/۹۰۴۱۷۹	۲/۷۷۴۶۹۲	۱/۱۸۲۲۱۴
<i>TOPBP1</i>	۱/۹۱۰۲۸۲	۲/۳۹۲۲۴۷	۱/۲۴۰۲۵۹
<i>PCNA</i>	۱/۹۱۶۸۰۸	۱/۳۱۴۹۸۶	۱/۲۷۸۴۵
<i>PBK</i>	۱/۹۲۸۱۶۴	۱/۷۶۱۳۱	۱/۱۶۰۱۳۶
<i>EZH2</i>	۱/۹۳۵۹۹۳	۲/۱۰۵۸۸۲	۱/۵۸۸۱۸
<i>CDC7</i>	۱/۹۵۶۷۱۷	۲/۹۹۵۲۱۱	۱/۱۷۰۵۳۷
<i>GIN52</i>	۱/۹۷۳۴۳	۲/۵۵۶۹۵۴	۲/۸۰۱۸۵۳
<i>PLSCR1</i>	۱/۹۷۴۳۱۷	۲/۱۹۶۳۷۴	۱/۵۴۰۳۷۵
<i>RACGAP1</i>	۱/۹۹۳۴۰۲	۱/۲۲۹۸۹۱	۱/۲۴۴۴۹۸
<i>LAMP3</i>	۲/۰۱۱۱۳۱	۱/۹۸۱۷۳۸	۱/۲۷۹۲۹۱
<i>MAD2L1</i>	۲/۰۱۲۰۱۸	۲/۰۱۳۵۲۴	۱/۲۹۳۵۷۳
<i>UBE2S</i>	۲/۰۳۹۶۶	۱/۳۴۷۲۶۸	۱/۱۶۳۳۱۸
<i>NEK2</i>	۲/۰۵۴۰۹۶	۲/۶۴۳۵۱۲	۳/۳۹۵۱۱۶
<i>PLOD2</i>	۲/۰۸۱۱۸۶	۳/۲۳۱۷۰۶	۱/۹۲۴۶۰۶
<i>KIF20A</i>	۲/۱۰۲۳۳۳	۲/۰۸۵۰۵۹	۱/۷۷۸۲۷۵
<i>TPX2</i>	۲/۱۱۳۰۶۵	۱/۸۵۱۷۳۵	۱/۷۸۸۰۷۲
<i>CXCL9</i>	۲/۱۲۳۴۴۳	۳/۷۰۹۱۰۲	۱/۵۰۱۹۹۷
<i>MEST</i>	۲/۱۳۴۶۳۷	۱/۸۳۱۲۱۳	۱/۳۴۹۱۸۲
<i>AURKA</i>	۲/۱۸۴۰۸۶	۲/۵۱۶۶۸۷	۲/۴۱۳۹۸۶
<i>CXCL10</i>	۲/۱۹۵۷۷۴	۲/۹۶۶۷۸۲	۱/۳۴۱۴۴۷
<i>GMNN</i>	۲/۱۹۸۸۱۴	۱/۴۶۸۷۷۲	۱/۳۹۲۶۰۹

<i>CCNB2</i>	۲/۲۷۰۷۸۵	۱/۵۹۱۱۳۴	۱/۴۵۵۵۵۷
<i>APOBEC3B</i>	۲/۲۸۶۹۵۵	۲/۵۸۳۹۱۷	۱/۴۹۸۸۰۶
<i>MCM2</i>	۲/۳۹۰۹۲۶	۲/۶۱۰۹۸	۲/۳۳۲۶۷۳
<i>MCM5</i>	۲/۴۲۴۶۳۱	۱/۸۹۷۱۹۲	۲/۹۵۹۵۱۱
<i>UBE2C</i>	۲/۴۳۳۱۶۶	۱/۴۳۰۳۵۹	۱/۵۹۱۱۷۲
<i>SMC4</i>	۲/۴۵۲۱۰۸	۳/۰۱۶۷۱۷	۱/۴۹۷۲۴۴
<i>MMP1</i>	۲/۴۶۴۰۰۹	۲/۸۱۹۸۷۷	۵/۴۸۵۲۳
<i>CDK1</i>	۲/۴۹۴۶۱۵	۲/۸۸۱۲۱	۲/۴۰۷۷۷۸
<i>CKS2</i>	۲/۵۰۱۹۲۴	۱/۶۹۲۴۵۵	۱/۴۴۲۱۹۱
<i>SYCP2</i>	۲/۵۰۵۱۳۲	۵/۱۴۶۱۹۸	۳/۳۴۳۸۹۲
<i>ZWINT</i>	۲/۵۸۰۸۸۲	۱/۶۵۶۹۱۳	۱/۵۲۷۹۵۴
<i>CDKN3</i>	۲/۵۸۳۱۸۳	۲/۵۲۷۴۰۵	۱/۰۵۷۳۹۷
<i>TOP2A</i>	۲/۵۹۹۹۴۷	۲/۵۳۴۵۷۴	۲/۲۴۱۶۵۳
<i>CDKN2A</i>	۲/۶۰۰۸۸۹	۶/۴۰۵۲۲۹	۳/۷۷۶۳۸۱
<i>RFC4</i>	۲/۷۴۸۶۷۳	۳/۱۴۸۴۹۳	۱/۷۵۷۳۹
<i>PRC1</i>	۲/۸۶۰۹۶۵	۲/۲۵۱۰۲۹	۱/۶۵۳۰۱۲
<i>CDC20</i>	۲/۸۶۶۰۰۶	۱/۵۹۸۳۳۸	۱/۷۱۸۴۲۸
<i>TYMS</i>	۳/۲۱۸۰۹۸	۲/۰۸۹۰۰۷	۲/۰۲۷۳۶۷
<i>MMP12</i>	۳/۲۲۹۹۷	۵/۰۴۷۲۱۲	۲/۶۷۷۸۳
<i>NUSAP1</i>	۳/۳۴۵۷۷۸	۲/۳۵۶۰۶۹	۱/۷۲۶۰۱۵
<i>RRM2</i>	۳/۴۷۹۷۲۷	۲/۱۵۵۳۸۶	۱/۹۴۴۴۴۵

جدول تکمیلی شماره ۲: ۶ ژن فاقد الگوی بیان یکسان در سه مجموعه داده

Gene	GSE39001	GSE63514	GSE9750
<i>PDZK1IP1</i>	۱/۵۸۹۵۴۴	-۲/۵۹۱۹۱	-۱/۱۰۴۴۲
<i>CA12</i>	۱/۰۱۵۸۵۸	-۲/۲۰۹۳۶	-۱/۲۸۰۳۸
<i>DPT</i>	-۱/۱۳۳۱۳	۱/۹۹۵۲۳۸	-۲/۵۸۵۸۳
<i>PRNP</i>	-۱/۱۳۴۸۲	۱/۷۵۴۵۸۵	-۱/۱۶۱۴۵
<i>EGR1</i>	-۱/۶۴۸۵۹	۱/۵۱۸۸۳۷	-۱/۵۵۸۹۵
<i>HNRNP</i>	۱/۰۴۸۴۸۴	۱/۲۱۱۶۴۸	-۱/۰۵۴۲۸

مسیرهای مشخصه سرطان مانند "p53 signaling pathway"،

"Cytokine-cytokine receptor interaction"،

"Chemokine signaling pathway" و "Pathways in cancer"

از جمله ژن‌های درگیر می‌باشند که عمدتاً در تنظیم چرخه سلولی

نقش دارند.

تفسیر ژن‌های مشترک شناسایی شده برای سرطان دهانه

رحم

به منظور شناسایی مسیرهای بیولوژیکی مهم براساس ژن‌های مشترکی که در سه مجموعه داده سرطان دهانه رحم تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ از پایگاه‌های داده *KEGG* و *GO* استفاده شد و مسیرهایی که طبق آنالیز هایپرژئومتری $p < 0.05$ داشتند، به عنوان مسیرهای تحت تأثیر قرار گرفته، گزارش شدند (جدول شماره ۲ و جدول تکمیلی شماره ۳).

جدول شماره ۲: مسیرهای بیولوژیکی شناسایی شده طبق پایگاه داده KEGG و براساس ژن‌های مشترک شناسایی شده برای سرطان دهانه رحم

Term	Count	pvalue	Genes
ptr04110:Cell cycle	۲۰	۳/۵۴E-۱۴	CDC7, CDK1, TTK, CDC20, MCM2, MCM3, MCM5, CDK2, CDC25B, MCM6, CCNE2, CDC45, CDKN2A, MAD2L1, CCNB2, CDKN2C, BUB1, PCNA, SMC1A, CCNA2
ptr03030:DNA replication	۱۱	۱/۳۳E-۱۰	RFC5, RFC3, RFC4, LIG1, PCNA, MCM2, RNASEH2A, MCM3, FEN1, MCM5, MCM6
ptr03430:Mismatch repair	۵	۳/۲۶E-۰۴	RFC5, RFC3, RFC4, LIG1, PCNA
ptr04114:Oocyte meiosis	۹	۴/۱۷E-۰۴	CCNE2, CDK1, CCNB2, MAD2L1, BUB1, CDC20, AURKA, SMC1A, CDK2
ptr04914:Progesterone-mediated oocyte maturation	۷	۰/۰۰۱۹۸۸	CDK1, CCNB2, MAD2L1, BUB1, CCNA2, CDK2, CDC25B
ptr03420:Nucleotide excision repair	۵	۰/۰۰۴۶۵۳	RFC5, RFC3, RFC4, LIG1, PCNA
ptr04115:p53 signaling pathway	۶	۰/۰۰۴۷۷۸	CCNE2, CDK1, CCNB2, CDKN2A, RRM2, CDK2
ptr04060:Cytokine-cytokine receptor interaction	۹	۰/۰۱۳۰۸	IL1R2, CXCL14, IL20RA, CXCL13, CX3CR1, CXCL9, CXCL8, CXCL11, CXCL10
ptr04062:Chemokine signaling pathway	۸	۰/۰۱۹۴۴۵	CXCL14, CXCL13, CX3CR1, CXCL9, CXCL8, CXCL11, STAT1, CXCL10
ptr04620:Toll-like receptor signaling pathway	۶	۰/۰۲۱۷۷۴	CXCL9, CXCL8, CXCL11, STAT1, SPP1, CXCL10
ptr05161:Hepatitis B	۷	۰/۰۲۹	CCNE2, PCNA, CXCL8, BIRC5, STAT1, CCNA2, CDK2
ptr05200:Pathways in cancer	۱۲	۰/۰۴۰۴۹۳	CCNE2, CKS1B, FZD10, CDKN2A, CKS2, CXCL8, BIRC5, BDKRB2, STAT1, CDK2, MMP1, RAD51
ptr05202:Transcriptional misregulation in cancer	۷	۰/۰۴۶۴۰۱	IL1R2, CDKN2C, CXCL8, WHSC1, MMP3, HPGD, MLF1
ptr05166:HTLV-I infection	۹	۰/۰۴۷۹۷۵	EGR1, IL1R2, FZD10, CDKN2A, KAT2B, MAD2L1, CDKN2C, PCNA, CDC20

تعداد ژن‌های موجود در هر مسیر، pvalue و اسامی ژن‌ها قابل مشاهده است.

جدول تکمیلی شماره ۳: مسیرهای بیولوژیکی شناسایی شده برای ژن‌های مورد بررسی، براساس پایگاه داده GO

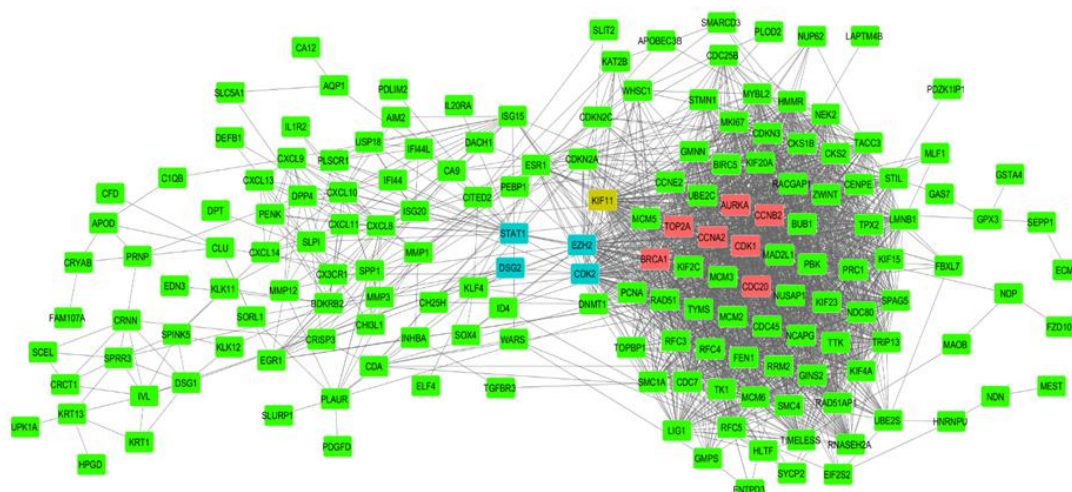
term	Count	pvalue	Genes
GO:0006270~DNA replication initiation	۷	۱/۹۲E-07	CCNE2, CDC45, TOPBP1, MCM2, MCM3, MCM5, MCM6
GO:0000281~mitotic cytokinesis	۶	۱/۵۱E-05	KIF23, KIF4A, NUSAP1, STMN1, RACGAP1, KIF20A
GO:0000082~G1/S transition of mitotic cell cycle	۷	۱/۷۶E-05	CCNE2, INHBA, CDKN2A, CDKN2C, ID4, CDKN3, CDK2
GO:0002690~positive regulation of leukocyte chemotaxis	۵	۲/۹۷E-05	EDN3, CXCL13, CXCL9, CXCL11, CXCL10
GO:0051301~cell division	۸	۳/۰۲E-05	CDC7, CDK1, CKS1B, CDC45, SPAG5, CKS2, CDC20, CDC25B
GO:0007018~microtubule-based movement	۷	۷/۰۳E-05	KIF23, KIF2C, KIF4A, KIF11, KIF15, CENPE, KIF20A
GO:0007050~cell cycle arrest	۶	۶/۸۰E-04	INHBA, CDKN2A, CDKN2C, CXCL8, CDKN3, MLF1
GO:0030816~positive regulation of cAMP metabolic process	۳	۰/۰۰۱۰۸۳	CXCL9, CXCL11, CXCL10
GO:0006260~DNA replication	۶	۰/۰۰۱۲۱۴	RFC5, GINS2, RFC3, RFC4, LIG1, BRCA1
GO:0008285~negative regulation of cell proliferation	۱۰	۰/۰۰۱۹۵۷	INHBA, CDKN2A, KAT2B, NDN, NUP62, CDKN2C, SOX4, LDOC1, KLF4, DPT
GO:0070098~chemokine-mediated signaling pathway	۵	۰/۰۰۲۴۷	CXCL13, CXCL9, CXCL8, CXCL11, CXCL10
GO:1900264~positive regulation of DNA-directed DNA polymerase activity	۳	۰/۰۰۲۶۶	RFC5, RFC3, RFC4
GO:0045893~positive regulation of transcription, DNA-templated	۱۰	۰/۰۰۳۵۵۲	CKS1B, NUP62, SMARCD3, NDP, CKS2, CCNA2, CDK2, BRCA1
GO:0007052~mitotic spindle organization	۵	۰/۰۰۳۵۸۲	STIL, NDC80, AURKA, STMN1
GO:0051256~mitotic spindle midzone assembly	۳	۰/۰۰۳۶۹۱	KIF23, KIF4A, RACGAP1

GO:0032461~positive regulation of protein oligomerization	۱۰	۰/۰۰۳۶۹۱	MMP3, MMP1, AIM2
GO:0045766~positive regulation of angiogenesis	۴	۰/۰۰۴۶۳۸	CHI3L1, CXCL8, AQP1, ECM1, BRCA1, ALOX12
GO:0043950~positive regulation of cAMP-mediated signaling	۳	۰/۰۰۴۸۷۷	CXCL9, CXCL11, CXCL10
GO:0031145~anaphase-promoting complex-dependent catabolic process	۳	۰/۰۰۴۸۷۷	CDC20, UBE2C, UBE2S
GO:0006268~DNA unwinding involved in DNA replication	۳	۰/۰۰۴۸۷۷	MCM2, RAD51, MCM6
GO:0051988~regulation of attachment of spindle microtubules to kinetochore	۳	۰/۰۰۴۸۷۷	SPAG5, NEK2, RACGAP1
GO:0032496~response to lipopolysaccharide	۶	۰/۰۰۵۹۹۵	CXCL13, CXCL9, SLPI, CXCL8, CXCL11, CXCL10
GO:0007076~mitotic chromosome condensation	۳	۰/۰۰۰۷۷	NCAPG, NUSAP1, SMC4
GO:0043154~negative regulation of cysteine-type endopeptidase activity involved in apoptotic process	۴	۰/۰۰۹۱۷۵	LAMP3, CRYAB, AQP1, KLF4
GO:0007049~cell cycle	۴	۰/۰۰۹۱۷۵	CKS1B, MYBL2, CDKN3, BRCA1
GO:0006261~DNA-dependent DNA replication	۳	۰/۰۰۹۳۲۷	RFC5, RFC3, RFC4
GO:0006955~immune response	۸	۰/۰۰۱۰۲۷	CXCL14, CXCL13, ENDOU, CXCL9, CXCL8, TGFB3, CXCL11, CXCL10
GO:0060070~canonical Wnt signaling pathway	۵	۰/۰۰۱۳۶۹۳	FZD10, NDP, SOX4, KLF4
GO:0008284~positive regulation of cell proliferation	۹	۰/۰۰۱۸۸۵	EDN3, PRC1, SOX4, ID4, PDGFD, CDK2, DPP4, CXCL10, ALOX12
GO:0000070~mitotic sister chromatid segregation	۳	۰/۰۰۱۹۴۶۵	MAD2L1, NEK2, ZWINT
GO:0030308~negative regulation of cell growth	۵	۰/۰۰۲۵۴۳۶	INHBA, CDKN2A, CDKN2C, CDA, SLIT2
GO:0000915~actomyosin contractile ring assembly	۲	۰/۰۰۲۷۰۱۱	KIF23, RACGAP1
GO:0051281~positive regulation of release of sequestered calcium ion into cytosol	۳	۰/۰۰۲۷۰۱۱	CXCL9, CXCL11, CXCL10
GO:0007093~mitotic cell cycle checkpoint	۳	۰/۰۰۲۹۷۴۸	ZWINT, TTK, SMC1A
GO:0030855~epithelial cell differentiation	۴	۰/۰۰۳۰۳۷۸	TST, CDK1, UPK1A, PCNA
GO:0008584~male gonad development	۴	۰/۰۰۳۶۹۷۳	INHBA, EIF2S2, ESR1, CITED2
GO:0042127~regulation of cell proliferation	۶	۰/۰۰۳۸۰۷۴	CXCL13, CXCL9, CXCL8, CXCL11, BRCA1, CXCL10
GO:0008219~cell death	۳	۰/۰۰۳۸۵۷۹	NUP62, CLU, EMP1
GO:0046683~response to organophosphorus	۲	۰/۰۰۴۰۲۴۳	TYMS, RFC3
GO:0000727~double-strand break repair via break-induced replication	۲	۰/۰۰۴۰۲۴۳	GINS2, CDC45
GO:0003289~atrial septum primum morphogenesis	۲	۰/۰۰۴۰۲۴۳	SOX4, WHSC1
GO:1902430~negative regulation of beta-amyloid formation	۲	۰/۰۰۴۰۲۴۳	CLU, SORL1
GO:0090307~mitotic spindle assembly	۳	۰/۰۰۴۱۷۱۷	KIF11, NEK2, MYBL2

تعداد ژن‌ها، pvalue برای آنالیز هایپرژئومتری و نام ژن‌های موجود در هر مسیر در جدول قابل مشاهده است.

به منظور بررسی دقیق تر ژن‌های شناسایی شده و روابط تنظیمی میان آن‌ها، از پایگاه داده STRING که روابط تنظیمی بین ژن‌ها را ارائه می‌کند، استفاده شد.

لیست ژن‌های شناسایی شده، وارد این پایگاه داده شد و یک شبکه تنظیم بیان ژن یک پارچه حاوی ۱۷۳ گره و ۲۳۲۳ یال به دست آمد (شکل شماره ۲).



شکل شماره ۲: شبکه تنظیم بیان ژنی برای ژن‌های مشترک در سه مجموعه داده سرطان دهانه رحم.

گره‌های قرمز رنگ ژن‌های کلیدی طبق پارامتر درجه.

گره‌های آبی، نشان‌دهنده ژن‌های کلیدی براساس پارامتر مرکزیت بینابینی و گره زرد، نشان‌دهنده ژن *KIF11* طبق هر دو پارامتر به‌عنوان ژن منتخب می‌باشد.

Cytoscape انجام گرفت.

براساس آنالیز انجام‌شده، ۵ مقدار بیشینه برای هر پارامتر انتخاب شد که باعث شناسایی ۱۲ ژن کلیدی برای شبکه موردبررسی گردید (جدول شماره ۳).

آنالیز شبکه به‌دست‌آمده می‌تواند اطلاعات بیشتری در رابطه با ژن‌های کلیدی در این شبکه در اختیار قرار دهد. آنالیز مرکزیت شبکه به‌منظور شناسایی ژن‌های محوری در شبکه با استفاده از پارامترهای درجه (DG) و مرکزیت بینابینی (BC) در نرم‌افزار

جدول شماره ۳: لیست ژن‌های کلیدی براساس پارامترهای درجه (DG) و مرکزیت بینابینی (BC)، همچنین بیان ژن موردنظر در مجموعه داده‌های موردبررسی

پارامتر کلیدی	ژن	DG	BC	BC	GSE39001	GSE63514	GSE9750
مرکزیت بینابینی	<i>CDK2</i>	۶۴	۰/۱۱۰۶۶۶	۰/۱۱۰۶۶۶	+۱/۰۸۰۳	+۲/۱۰	+۱/۰۸۴۵
	<i>EZH2</i>	۶۳	۰/۱۰۴۵۷۲	۰/۱۰۴۵۷۲	+۱/۹۳	+۲/۱۰	+۱/۵۸
	<i>DSG2</i>	۶	۰/۰۸۴۷۴۲	۰/۰۸۴۷۴۲	+۱/۳۵	+۱/۶۹	+۲/۳۳
	<i>STAT1</i>	۲۳	۰/۰۷۵۳۱۱	۰/۰۷۵۳۱۱	+۱/۵۰۷	+۲/۷۳	+۲/۱۹
	<i>KIF11</i>	۷۰	۰/۰۷۱۳۳۵	۰/۰۷۱۳۳۵	+۱/۷۲	+۲/۲۱	+۱/۱۳۴
درجه	<i>CCNA2</i>	۷۴	۰/۰۱۲۳۰۱	+۱/۵۳	+۱/۵۳	+۱/۹۹	+۱/۲۱
	<i>CDK1</i>	۷۴	۰/۰۱۱۹۰۷	+۲/۴۹	+۲/۴۹	+۲/۸۸	+۲/۴۰
	<i>TOP2A</i>	۷۴	۰/۰۱۱۷۳۶	+۲/۵۹	+۲/۵۹	+۲/۵۳	+۲/۲۴
	<i>KIF11</i>	۷۰	۰/۰۷۱۳۳۵	+۱/۷۲	+۱/۷۲	+۲/۲۱	+۱/۱۳۴
	<i>BRCA1</i>	۷۰	۰/۰۲۶۳۵۹	+۱/۰۶	+۱/۰۶	+۱/۵۱	+۱/۲۸
	<i>CDC20</i>	۷۰	۰/۰۱۴۹۳۸	+۲/۸۶	+۲/۸۶	+۱/۵۹	+۱/۷۸
	<i>AURKA</i>	۷۰	۰/۰۱۲۷۶۹	+۲/۱۸	+۲/۱۸	+۲/۵۱	+۲/۴۱
	<i>CCNB2</i>	۷۰	۰/۰۰۵۷۶۶	+۲/۲۷	+۲/۲۷	+۱/۵۹	+۱/۴۵

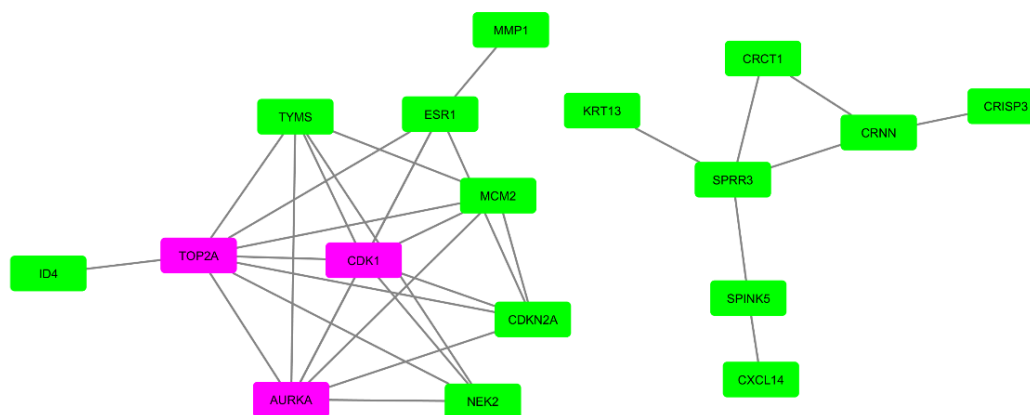
فیلتراسیون بیشتر ژن‌های به‌دست‌آمده با استفاده از مقدار قدر مطلق LFC (مقدار قدر مطلق LFC بیشتر از ۲) و انتخاب ژن‌هایی که به میزان بیشتری در سرطان دهانه رحم تحت تأثیر قرار می‌گیرند، ۲۵ ژن را از مجموعه ۲۰۰ ژن قبلی در اختیار قرار می‌دهد (جدول شماره ۴). براساس این جدول، از این ۲۵ ژن، ۱۰ مورد افزایش بیان و ۱۵ مورد کاهش بیان داشته‌اند.

جدول شماره ۴: لیست ژن‌های دارای الگوی بیانی یکسان در سه مجموعه داده دارای مقدار قدر مطلق بیش از ۲ در هر سه مجموعه داده انتخابی

نام ژن	GSE9750	GSE63514	GSE39001
کاهش بیان			
<i>CFD</i>	-۳/۹۸۶۵۴	-۲/۹۱۳۳۹	-۲/۸۳۱۶۲
<i>APOD</i>	-۳/۷۵۵۷۸	-۳/۵۲۹۷۵	-۲/۵۴۸۶۹
<i>CRNN</i>	-۳/۳۶۰۹۷	-۹/۵۰۹۳۲	-۸/۰۶۸۷۶
<i>CXCL14</i>	-۳/۲۱۷۵	-۳/۷۷۱۶۷	-۲/۲۶۹۹۳
<i>CRISP3</i>	-۳/۱۷۹۷۱	-۸/۹۰۶۳۴	-۷/۲۰۷۳۶
<i>MAL</i>	-۳/۱۷۸۲۸	-۶/۳۴۹۹۸	-۶/۳۴۹۲۴
<i>ESR1</i>	-۳/۰۹۵۴۷	-۴/۱۲۱۲۶	-۳/۱۵۱۶
<i>CRCT1</i>	-۳/۰۱۸۲۱	-۵/۳۴۰۵۳	-۵/۵۴۲۶۳
<i>SPINK5</i>	-۲/۷۸۰۹۷	-۵/۸۴۷۹۷	-۴/۹۷۷۵۴
<i>ID4</i>	-۲/۶۲۹۴۹	-۲/۰۶۸۱۵	-۲/۳۱۴۸۷
<i>KRT13</i>	-۲/۶۱۱۰۸	-۴/۶۷۰۴۲	-۴/۵۰۲۹۷
<i>SPRR3</i>	-۲/۵۰۴۳۹	-۵/۵۵۵۳۸	-۴/۶۳۵۹۷
<i>ALOX12</i>	-۲/۵۰۲۱۱	-۵/۲۶۹۷۱	-۵/۵۶۳۱۱
<i>PPP1R3C</i>	-۲/۴۶۵۰۷	-۵/۱۲۴۱۵	-۴/۵۴۴۶۲
<i>EDN3</i>	-۲/۳۵۷۷۹	-۵/۳۹۸۷۷	-۵/۱۲۸۲۹
افزایش ژن			
<i>NEK2</i>	۲/۰۵۴۰۹۶	۲/۶۴۳۵۱۲	۳/۳۹۵۱۱۶
<i>AURKA</i>	۲/۱۸۴۰۸۶	۲/۵۱۶۶۸۷	۲/۴۱۳۹۸۶
<i>MCM2</i>	۲/۳۹۰۹۲۶	۲/۶۱۰۹۸	۲/۳۳۲۶۷۳
<i>MMP1</i>	۲/۴۶۴۰۰۹	۲/۸۱۹۸۷۷	۵/۴۸۵۲۳
<i>CDK1</i>	۲/۴۹۴۶۱۵	۲/۸۸۱۲۱	۲/۴۰۷۷۷۸
<i>SYCP2</i>	۲/۵۰۵۱۳۲	۵/۱۴۶۱۹۸	۳/۳۴۳۸۹۲
<i>TOP2A</i>	۲/۵۹۹۹۴۷	۲/۵۳۴۵۷۴	۲/۲۴۱۶۵۳
<i>CDKN2A</i>	۲/۶۰۸۸۹	۶/۴۰۵۲۲۹	۳/۷۷۶۳۸۱
<i>TYMS</i>	۳/۲۱۸۰۹۸	۲/۰۸۹۰۰۷	۲/۰۲۷۳۶۷
<i>MMP12</i>	۳/۲۲۹۹۷	۵/۰۴۷۲۱۲	۲/۶۷۷۸۳

این ۱۷ ژن به‌وسیله ۳۱ اینترکشن تنظیمی باهم در ارتباط می‌باشند. بررسی شبکه به‌دست‌آمده نشان داد حضور سه مورد از ژن‌های کلیدی معرفی‌شده (شامل *CDK1*، *TOP2A* و *AURKA*) در جدول شماره ۳ در این شبکه ساخته شده است.

جهت بررسی بیشتر، شبکه تنظیم بیان ژنی مربوط به این ژن‌ها، با استفاده از پایگاه داده STRING رسم گردید (شکل شماره ۳). از ۲۵ ژن انتخابی، ۱۷ مورد دارای روابط تنظیمی با یکدیگر می‌باشند که در دو زیر شبکه کوچکتر با یکدیگر در ارتباط هستند.



شکل شماره ۳: شبکه تنظیم بیان ژنی مربوط به ژن‌هایی در هر سه مجموعه داده انتخابی دارای مقادیر بیان به‌طور هماهنگ LFC بیشتر از ۲ یا کمتر از منفی ۲. گروه‌های صورتی، نشان‌دهنده ژن‌هایی است که به‌عنوان ژن‌های کلیدی در مرحله قبلی معرفی شده‌اند.

بحث

سرطان دهانه رحم، به‌عنوان یکی از چالش‌های پیش‌روی بهداشت و درمان زنان، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تکنیک‌های توان بالا، امکان مطالعه سطوح اطلاعاتی مختلف مانند ژنوم، ترنسکریپتوم، پروتئوم و متابولوم را با عمق و دقت بالا فراهم کرده است که اطلاعات جامع و با ارزشی را از فنوتیپ‌های موردبررسی، ازجمله بیماری‌های پیچیده مثل سرطان فراهم می‌کند. سطح داده ترنسکریپتوم، حد واسط بین سطوح ژنوم و پروتئوم بوده و حاوی اطلاعاتی گسترده از دو سطح مذکور است. پایگاه‌های داده‌ای جامعی مانند GEO, NCBI حاوی داده‌های ترنسکریپتوم برای فنوتیپ‌ها و ارگانیزم‌های مختلف می‌باشد. استخراج اطلاعات با ارزش و جامع نیز نیازمند به‌کارگیری روش‌های مناسب و دقیق است. استفاده از چند مجموعه داده برای سرطان دهانه رحم با ۱۸۹ نمونه که رویکرد متاآنالیز در بررسی داده‌ها می‌باشد و استفاده از نقاط مشترک چند مجموعه داده، نتایج بسیار قابل‌اتکاتری را برای تحلیل‌های فرودست فراهم می‌کند. در مطالعه حاضر، بررسی سه مجموعه داده سرطان دهانه رحم باعث شناسایی ۲۰۰ ژن مشترک در بین سه مجموعه داده شد که از این میان، ۱۹۴ ژن دارای الگوی بیان ژن یکسانی در بین سه مجموعه داده بودند. همچنین از این بین، ۱۱۷ ژن افزایش بیان و ۷۷ ژن کاهش بیان داشتند و ۶ ژن نیز از میان ۲۰۰ ژن مشترک، الگوی بیان ژنی یکسانی میان سه مجموعه داده نداشت (جدول شماره ۱ و جداول تکمیلی شماره ۱ و ۲).

زبان شبکه به‌عنوان زبانی قابل‌فهم برای زیست‌شناسان و برای نمایش سیستم‌های پیچیده پذیرفته شده است. استفاده از شبکه برای نشان دادن روابط تنظیمی بین ژن‌ها و تجزیه و تحلیل این شبکه‌ها، امکان شناسایی عناصر مهم و تأثیرگذار در این شبکه‌ها را فراهم می‌کند که قابل‌تعمیم به فنوتیپ موردبررسی می‌باشد. با همین رویکرد، ژن‌های مشترک موردبررسی وارد پایگاه داده STRING شده که اطلاعات جامعی از روابط تنظیمی برای ژن‌ها/پروتئین‌ها دارد. در شکل شماره ۲، ۲۰۰ ژن وارد شده به پایگاه داده STRING موجب ایجاد یک شبکه تنظیم بیان ژن یک‌پارچه متشکل از ۱۷۳ ژن و ۲۳۲۳ رابطه تنظیمی بین آن‌ها شده است. بررسی این ژن‌ها با استفاده از پایگاه داده DAVID و براساس مسیرهای بیولوژیکی KEGG، نشان‌دهنده درگیری این ژن‌های مشترک در مسیرهای

cell cycle, DNA replication, mismatch repair, p53 signaling pathway بوده که از مسیرهای شاخص درگیر در سرطان رحم هستند و به‌طور مشخص نیز در جدول شماره ۲ به آن اشاره شده است (۲۴، ۲۵). آنالیز شبکه تنظیم بیان ژن ساخته شده، ۱۲ ژن کلیدی را برای سرطان دهانه رحم معرفی می‌کند (جدول شماره ۳). برخی از ژن‌های معرفی شده شامل

STAT1, *TOP2A*, *AURKA* و *CDC20* به‌عنوان انکوژن شناخته می‌شوند (۳۰-۲۶). بخشی از این ژن‌ها شامل *CDK1*, *CDK2*, *KIF11*, *AURKA*, *CDC20*, *CCNA2* نیز در تنظیم چرخه سلولی نقش دارند. ژن *CDK1* نقش گسترده‌ای در سرطان دارد که به‌واسطه شبکه‌های ارتباط ژنی گسترده آن می‌باشد (۲۸)

(۳۶-۳۱)

درواقع، این خانواده از پروتئین‌ها با تنظیم نقاط کنترلی چرخه سلولی (Cell cycle check point) در تنظیم چرخه سلولی ایفای نقش می‌کنند؛ بنابراین جهش و یا از کنترل خارج شدن بیان ژن *cdk1* منجر به عدم کنترل چرخه سلولی و تکثیر بی‌رویه سلول می‌شود (۳۴). ژن *AURKA* با کاهش فعالیت کاسپاز که در فرآیند آپتوز (مرگ سلولی) نقش دارد، به‌عنوان یک عامل ایجادکننده سرطان شناخته می‌شود. بیان این ژن سبب فعال شدن مداوم CDC25 شده که در مرحله عبور G2/M نقش دارد و با عدم کنترل باعث ایجاد سرطان می‌گردد (۳۰). مطالعات جدید با استفاده از *ARID1A* نشان داده‌اند مهارکننده سرطان به‌واسطه مهار *AURKA* می‌باشد (۳۲). ژن *KIF11* نیز در قرارگیری صحیح میکروتوبول‌ها و جلوگیری از تخریب آن‌ها طی فرآیند تقسیم سلولی ایفای نقش می‌کند. بررسی‌های انجام‌شده توسط ارتباط تکاملی ژن‌ها، نشان‌دهنده پیوستگی بیان ژن‌های *KIF11* و *AURKA* است. افزایش بیان این ژن در سرطان سینه نیز گزارش شده و این ژن به‌عنوان یک گزارشگر ایده‌آل برای سرطان سینه، همچنین هدف خوبی برای درمان سرطان سینه است (۳۳). *CDK2* عضوی از خانواده آینازهای وابسته به سیکلین بوده و در فعالیت‌هایی همچون تکثیر DNA، تقسیم میتوز و سیگنال‌های تنظیم‌کننده رشد نقش دارد. درواقع، این ژن با تأثیر بر روی ریتوبلاستوما، در ایجاد و توسعه سرطان نقش دارد (۳۴). *CCNA2* (سایکلین A2) و *CCNB2* (سایکلین B2)، از خانواده سایکلین‌ها هستند که در فعال‌سازی پروتئین‌های CDK مؤثر بوده و در کنار یکدیگر در تنظیم چرخه سلولی ایفای نقش می‌کنند. *CCNA2* و *CCNB2* نیز همانند مطالعه حاضر در انواع سرطان‌ها افزایش بیان نشان می‌دهند (۳۷،۳۱). شناسایی *CCNB2 mRNA* در خون به‌عنوان روش بالقوه‌ای برای تشخیص سرطان پیشنهاد شده است. افزایش بیان ژن *MEN1* به‌عنوان سرکوب‌کننده رونویسی *CCNB2* باعث کاهش تعداد سلول‌های موجود در فاز M شده و سرعت تکثیر سلولی را کم می‌کند (۳۶). ژن *CDC20* به‌عنوان عضوی از کمپلکس

APC (Anaphase Promoting Complex)، فعالیت انکوژنی دارد؛ درحالی‌که کمپلکس APC به همراه عضو دیگری از این خانواده پروتئینی CDH1 به‌عنوان سرکوب‌کننده تشکیل کمپلکس

آنافاز و درنهایت، تقسیم سلولی عمل می‌کند. از مهارکننده دارویی مانند *TAME* و *APCIN* به‌عنوان مهارکننده‌ها *CDC20* و یک استراتژی جدید درمانی برای سرطان نام برده می‌شود (۲۹،۲۸). از مابقی ژن‌های باقیمانده، دو ژن *TOP2A* و *BRCA1* در فرآیندهای ترمیم DNA نقش دارند (۳۸،۲۷). کاهش بیان و جهش در *BRCA1*، از مشخصه‌های تعیین‌کننده سرطان سینه در زنان می‌باشد (۳۸). برعکس موارد گزارش‌شده برای *BRCA1* در سرطان سینه، مقدار بیان این ژن در سه مجموعه داده موردبررسی، افزایش بیان نشان می‌دهد. *TOP2A* به‌عنوان یکی از آنزیم‌های اصلی در تعیین شکل DNA است که همواره بیان بالایی در سرطان دارد (۲۷). این ژن در برخی از سرطان‌ها با ژن *EZH2* همبستگی بیان داشته و در فعالیتی همسو به‌عنوان انکوژن باعث پیشرفت بیماری می‌شود (۳۹). *EZH2* نیز که یکی دیگر از ژن‌های کلیدی گزارش‌شده می‌باشد آنزیمی به نام هیستون متیل‌ترانسفراز را کد کرده که گروه متیل را به هیستون‌ها اضافه می‌کند. افزودن متیل به هیستون باعث تغییر شکل بخشی از DNA هیستون متصل به آن می‌شود که درنهایت، منجر به غیرفعال شدن ژن مربوطه می‌گردد (۴۰). *STAT1* نیز به‌عنوان یک فاکتور رونویسی، یکی از ژن‌های متفاوت شناخته‌شده در این مطالعه بوده که جزء خانواده

Signal Transducer and Activator of Transcription پاسخ به سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد فعال می‌شود و باعث افزایش رونویسی ژن‌های هدف می‌گردد؛ به‌همین علت ممکن است این فاکتور رونویسی در شبکه تنظیم بیان ژن سرطان دهانه رحم، نقش محوری داشته باشد. گزارش‌های متناقضی از نقش سرکوب‌کننده و القاکننده این ژن در انواع مختلفی از سرطان گزارش شده است (۲۶). *DSG2* نیز به‌عنوان عضوی از خانواده کادهرین‌ها در چسبندگی سلول و تغییر بیان آن نیز در ایجاد و پیشرفت سرطان نقش دارد که با از دست دادن ارتباطات سلولی و چسبندگی سلول‌ها به یکدیگر در ایجاد سرطان ایفای نقش می‌کند (۴۱،۴۰). فیلتر کردن مجموعه ژن ۲۰۰ عددی با استفاده مقدار قدر مطلق، اطلاعات با ارزش دیگری در رابطه با ژن‌های تأثیرگذار و مسیرهای اصلی درگیر در سرطان دهانه رحم در اختیار قرار می‌دهد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با استفاده از سه مجموعه داده و ۱۸۹ نمونه، تحلیل جامعی برای سرطان دهانه رحم محسوب می‌شود. از ۲۰۰ ژن شناسایی شده، ۱۹۴ ژن، الگوی بیان ژنی یکسانی داشتند. ساخت شبکه تنظیم بیان ژن با استفاده از پایگاه داده STRING و تحلیل آن با استفاده از پارامترهای مختلف مرکزی شبکه باعث معرفی ۱۲ ژن مهم در شبکه تنظیم بیان ژن سرطان دهانه رحم می‌شود. اعمال یک مرحله دیگر فیلتر براساس مقادیر LFC و بررسی شبکه تنظیم بیان ژنی ساخته شده سه ژن *TOP2A*، *AURKA* و *CDK1* به عنوان ژن‌های کلیدی از مجموع ژن‌های شناسایی شده در این مطالعه معرفی شدند. این ژن‌ها که عمدتاً در تنظیم چرخه سلولی نقش دارند و بعضی انکوژن نیز می‌باشند، می‌توانند به عنوان مارکر در تشخیص و درمان سرطان دهانه رحم مورد بررسی بیشتر قرار گیرند.

در مطالعه حاضر، ۲۵ ژن مشترک با الگوی بیانی مشابه و قدر مطلق LFC بیشتر از ۲، مورد شناسایی قرار گرفت (جدول شماره ۳). شبکه تنظیم بیان ژنی ساخته شده از این ژن‌ها، یک شبکه کوچک متشکل از دوزیر شبکه را ارائه می‌دهد (شکل شماره ۳). یکی از این زیر شبکه‌ها متشکل از ۱۰ ژن (*TOP2A*، *AURKA*، *CDK1*، *MMP1*، *MCM2*، *ESR1*، *TYMS*، *ID4*، *NEK2* و *CDKN2A*) با ارتباطات متعدد با هم بوده که متشکل از ژن‌های درگیر در تنظیم چرخه سلولی می‌باشند. از میان تمام ژن‌های موجود در شبکه، سه مورد از ژن‌ها براساس آنالیزهای انجام شده به عنوان ژن‌های کلیدی معرفی شده‌اند (*CDK1* و *TOP2A*، *AURKA*) که در شبکه دوم حاصله نیز به لحاظ درجه (تعداد ارتباط با سایر گره‌ها)، بیشترین مقدار درجه را دارا هستند (۷ و ۷ به ترتیب برای *CDK1*، *TOP2A* و *AURKA*) که تأییدکننده نقش برجسته این ژن‌ها از میان ژن‌های کلیدی معرفی شده در مطالعه حاضر است.

References:

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. PubMed
- Roy PS, Saikia BJ. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer* 2016;53(3):441-2. PubMed
- Beaudenon S, Huibregtse JM. HPV E6, E6AP and cervical cancer. *BMC Biochem* 2008;9(SUPPL 1): S4. PubMed
- Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical cancer prevalence, incidence and mortality in low and middle income countries: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19(2):319-24. PubMed
- Kori M, Yalcin Arga KY. Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. *PLoS One* 2018;13(7). PubMed
- Burk RD, Chen Z, Saller C, Tarvin K, Carvalho AL, Scapulatempo-Neto C, et al. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer. *Nature* 2017;543(7645):378-84. PubMed
- Campos-Parra AD, Padua-Bracho A, Pedroza-Torres A, Figueroa-González G, Fernández-Retana J, Millan-Catalan O, et al. Comprehensive transcriptome analysis identifies pathways with therapeutic potential in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2016;143(2):406-13. link
- Xu J, Liu H, Yang Y, Wang X, Liu P, Li Y, et al. Genome-Wide Profiling of Cervical RNA-Binding Proteins Identifies Human Papillomavirus Regulation of RNASEH2A Expression by Viral E7 and E2F1. *mBio* 2019;10(1). pii: e02687-18. PubMed

9. Roszik J, Ring KL, Wani KM, Lazar AJ, Yemelyanova AV, Soliman PT, et al. Gene expression analysis identifies novel targets for cervical cancer therapy. *Front Immunol* 2018;9:2102. PubMed
10. Espinosa AM, Alfaro A, Roman-Basaure E, Guardado-Estrada M, Palma Í, Serralde C, et al. Mitosis is a source of potential markers for screening and survival and therapeutic targets in cervical cancer. *PLoS One* 2013;8(2):e55975. PubMed
11. den Boon JA, Pyeon D, Wang SS, Horswill M, Schiffman M, Sherman M, et al. Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112(25):E3255-64. PubMed
12. Abe H, Miyahara A, Oshima T, Tashiro K, Ogura Y, Kuhara S, et al. Global regulation by horizontally transferred regulators establishes the pathogenicity of *Escherichia coli*. *DNA Res* 2008;15(1):25-38. PubMed
13. Walsh CJ, Hu P, Batt J, Santos CC. Microarray Meta-analysis and cross-platform normalization: Integrative genomics for robust biomarker discovery. *Microarrays (Basel)* 2015;4(3):389-406. PubMed
14. Neupane B, Richer D, Bonner AJ, Kibret T, Beyene J. Network meta-analysis using R: A review of currently available automated packages. *PLoS One* 2014;9(12):e115065. PubMed
15. Kanehisa M, Goto S. Yeast Biochemical Pathways. KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res* 2000;28(1):27-30. PubMed
16. Kanehisa M, Furumichi M, Tanabe M, Sato Y, Morishima K. KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Res* 2017;45(D1):D353-61. PubMed
17. Dennis G, Sherman BT, Hosack DA, Yang J, Gao W, Lane HC, et al. DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome Biol* 2003;4(5). PubMed
18. Huang DW, Sherman BT, Tan Q, Kir J, Liu D, Bryant D, et al. DAVID bioinformatics resources: Expanded annotation database and novel algorithms to better extract biology from large gene lists. *Nucleic Acids Res* 2007;35(Web Server issue):W169-75. PubMed
19. Sherman BT, Huang DW, Tan Q, Guo Y, Bour S, Liu D, et al. DAVID Knowledgebase: A gene-centered database integrating heterogeneous gene annotation resources to facilitate high-throughput gene functional analysis. *BMC Bioinformatics* 2007;8:426. PubMed
20. von Mering C, Huynen M, Jaeggi D, Schmidt S, Bork P, Snel B. STRING: a database of predicted functional associations between proteins. *Nucleic Acids Res* 2003;31(1):258-61. PubMed
21. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, Kuhn M, Wyder S, Simonovic M, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. *Nucleic Acids Res* 2017;45(Database issue):D362-8. PubMed
22. Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res* 2003 Nov;13(11):249-504. PubMed
23. Doncheva NT, Morris JH, Gorodkin J, Jensen LJ. Cytoscape StringApp: Network analysis and Visualization of proteomics data. *J Proteome Res* 2019;18(2):623-32. PubMed
24. Wu K, Yi Y, Liu F, Wu W, Chen Y, Zhang W. Identification of key pathways and genes in the progression of cervical cancer using bioinformatics analysis. *Oncol Lett* 2018;16(1):1003-9. PubMed
25. Wu X, Peng L, Zhang Y, Chen S, Lei Q, Li G, et al. Identification of Key Genes and Pathways in Cervical Cancer by Bioinformatics Analysis. *Int J Med Sci* 2019;16(6):800-12. PubMed
26. Zhang Y, Liu Z. STAT1 in cancer: Friend or foe? *Discov Med* 2017;24(130):19-29. PubMed
27. Liu T, Zhang H, Yi S, Gu L, Zhou M. Mutual regulation of MDM4 and TOP2A in cancer cell proliferation. *Mol Oncol* 2019;13(5):1047-58. PubMed

28. Wang L, Zhang J, Wan L, Zhou X, Wang Z, Wei W. Targeting Cdc20 as a novel cancer therapeutic strategy. *Pharmacol Ther* 2015;151:141-51. PubMed
29. Wang Z, Wan L, Zhong J, Inuzuka H, Liu P, Sarkar FH, et al. Cdc20: A Potential Novel Therapeutic Target for Cancer Treatment. *Curr Pharm Des* 2013;19(18):3210-4. PubMed
30. Wang-Bishop L, Chen Z, Gomaa A, Lockhart AC, Salaria S, Wang J, et al. Inhibition of AURKA Reduces proliferation and survival of gastrointestinal cancer cells with activated kras by preventing Activation of RPS6KB1. *Gastroenterology* 2019;156(3):662-75.e7. PubMed
31. Gao T, Han Y, Yu L, Ao S, Li Z, Ji A. CCNA2 is a prognostic biomarker for ER+ breast cancer and tamoxifen resistance. *PLoS One* 2014;9(3):e91771. PubMed
32. Wu C, Lyu J, Yang EJ, Liu Y, Zhang B, Shim JS. Targeting AURKA-CDC25C axis to induce synthetic lethality in ARID1A-deficient colorectal cancer cells. *Nat Commun* 2018;9(1):3212. PubMed
33. Schneider MA, Christopoulos P, Muley T, Warth A, Klingmueller U, Thomas M, et al. AURKA, DLGAP5, TPX2, KIF11 and CKAP5: Five specific mitosis-associated genes correlate with poor prognosis for non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 2017;50(2):365-72. PubMed
34. Chen Z, Wang Z, Pang JC, Yu Y, Bieerkehazhi S, Lu J, et al. Multiple CDK inhibitor dinaciclib suppresses neuroblastoma growth via inhibiting CDK2 and CDK9 activity. *Sci Rep* 2016;6:1-12. link
35. Zhang W, Liu Y, Zhao N, Chen H, Qiao L, Zhao W, et al. Role of Cdk1 in the p53-Independent Abrogation of the Postmitotic Checkpoint by Human Papillomavirus E6. *J Virol* 2015;89(5):2553-62. PubMed
36. Mo ML, Chen Z, Li J, Li HL, Sheng Q, Ma HY, et al. Use of serum circulating CCNB2 in cancer surveillance. *Int J Biol Markers* 2010;25(4):236-42. PubMed
37. Wu T, Zhang X, Huang X, Yang Y, Hua X. Regulation of cyclin B2 expression and cell cycle G2/M transition by Menin. *J Biol Chem* 2010;285(24):18291-300. PubMed
38. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* 2015;121(2):269-75. PubMed
39. Labbé DP, Sweeney CJ, Brown M, Galbo P, Rosario S, Wadosky KM, et al. TOP2A and EZH2 provide early detection of an aggressive prostate cancer subgroup. *Clin Cancer Res* 2017;23(22):7072-83. PubMed
40. Kim KH, Roberts CW. Targeting EZH2 in cancer. *Nat Med* 2016;22(2):128-34. PubMed
41. Yashiro M, Nishioka N, Hirakawa K. Decreased expression of the adhesion molecule desmoglein-2 is associated with diffuse-type gastric carcinoma. *Eur J Cancer* 2006;42(14):2397-403. PubMed