

افزایش زمان پرتودهی سلول‌های سرطانی رده MCF-7 و فعال شدن مسیرهای مرتبط با دیابت نوع ۱

نویسندگان:

مجید کوثری^{۱،۲}، محمد رضا تقوا^{۳،۴}، اباذر روستازاده^{۵،۶*}

- ۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
- ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
- ۳- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
- ۴- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
- ۵- گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
- ۶- گروه بیوشیمی و تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.4, Winter 2024

چکیده:

مقدمه: سرطان سینه از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان است. از آن جایی که ریزآرایه (Microarray) روشی جدید در تشخیص سرطان است، در مطالعه حاضر کتابخانه ریزآرایه سلول‌های سرطان سینه رده MCF-7 پس از پرتودهی بررسی شد تا الگوی بیان ژن و مسیرهای متابولیسمی مرتبط با آن پیش‌بینی شود.

روش کار: داده‌های ریزآرایه استخراج شده از مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری (NCBI) مربوط به سلول‌های MCF-7 توسط GEO2R و نرم‌افزار R مورد تحلیل قرار گرفتند. سپس ژن‌هایی که افزایش و کاهش بیان داشتند استخراج و با استفاده از پایگاه‌های داده DAVID و Enrichr از نظر عملکرد تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه پس از ۴۸ ساعت پرتودهی، ۲۳۴ ژن با $\text{Log2FC} > 1$ افزایش بیان و ۱۴۶ ژن با $\text{Log2FC} < -1$ کاهش بیان داشتند ($\text{Adjusted p-value} < 0.05$). تحلیل KEGG روی ژن‌های دارای افزایش بیان نشان داد که این ژن‌ها با بیماری دیابت نوع ۱ در ارتباط هستند ($P = 2.43E-04$). ژن‌های استخراج شده در این مسیر شامل HLA-DRB1، TNF، CPE، HLA-DRB4، HLA-DRB5 و HLA-DM بودند ($\text{Adjusted p-value} < 0.05$). همچنین یافته‌ها نشان داد ژن‌های CPE، MHC-II و $\text{TNF-}\alpha$ در جزایر لانگرهانس در بروز دیابت نوع ۱ دخیل هستند.

نتیجه‌گیری: افزایش زمان پرتودهی در سلول‌های سرطان سینه احتمالاً با واسطه ژن‌های CPE، MHC-II و $\text{TNF-}\alpha$ در جزایر لانگرهانس منجر به فعال شدن مسیرهای مربوط به بیماری دیابت نوع ۱ می‌شود.

واژگان کلیدی: پرتودهی، تحلیل عملکرد، دیابت نوع ۱، ریزآرایه، سرطان سینه

Pars J Med Sci 2024;21(4):54-61

مقدمه:

سرطان سینه با شیوع نزدیک به ۱۲ درصد شایع‌ترین سرطان در زنان است [۱]. این سرطان مهم‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است. از سال ۲۰۰۶ تا سال ۲۰۱۵ نرخ شیوع سرطان سینه ۰/۴ درصد در هر سال افزایش داشته است [۲]. در سال ۲۰۲۰ حدود ۲/۳ میلیون مورد جدید سرطان سینه تشخیص داده شده که ۶۸۵۰۰۰ مورد آن منجر به مرگ شده است. در حال

سرطان سینه با شیوع نزدیک به ۱۲ درصد شایع‌ترین سرطان در زنان است [۱]. این سرطان مهم‌ترین علت مرگ ناشی از سرطان در زنان است. از سال ۲۰۰۶ تا سال ۲۰۱۵ نرخ شیوع سرطان

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، گروه بیوشیمی و تغذیه، گروه علوم و فناوری‌های نوین پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

تلفن تماس: ۰۹۱۷۱۳۲۷۷۵۸

پست الکترونیک: Roustazadeh@jums.ac.ir

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۰۳

اصلاح: ۱۴۰۲/۱۱/۱۸

دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۲۷

تکثیر را از دست می‌دهند. این وضعیت ناشی از کوتاه شدن تلومر، اختلال در تنظیم ژن‌های سرکوبگر تومور یا قرار گرفتن در معرض دوز کشنده تومور و یا استرس اکسیداتیو است [۱۶]. سلول‌هایی که تحت تاثیر پیری زودرس ناشی از استرس قرار می‌گیرند از نظر متابولیسمی فعال باقی می‌مانند و تغییرات مشخصی در الگوهای بیان ژن نشان می‌دهند [۱۵، ۱۷]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که دیابت ملیتوس اثر تاخیری حاصل از پرتو‌دهی در انسان و نخست‌زاییان غیر از انسان است. در حیواناتی که تحت پرتو‌دهی قرار می‌گیرند میزان ذخیره چربی کم می‌شود و مقدار هموگلوبین گلیکوزیله (A1C) افزایش می‌یابد. برای نمونه بعد از دو سال میزان هموگلوبین A1C در ۴۰ درصد از میمون‌های پرتو‌دهی شده در محدوده افراد دیابتی قرار می‌گیرد [۱۸].

در موارد متعددی از تحلیل ریزآرایه برای ارزیابی تغییرات بیان ژن استفاده شده‌است. در این روش می‌توان تمام ژن‌هایی که در سلول‌های طبیعی و سلول‌هایی که تحت پرتو درمانی قرار گرفته و افزایش یا کاهش بیان داشته‌اند را شناسایی و با یکدیگر مقایسه کرد [۱۹، ۲۰]. هدف از مطالعه کنونی تحلیل مجدد کتابخانه ریزآرایه GSE21748 بود تا بتوان با استفاده از ژن‌هایی که تغییر بیان داشته‌اند مسیرهای متابولیسمی را شناسایی و از آن‌ها برای تشخیص، درمان و یا به عنوان پیش‌آگهی سرطان سینه استفاده کرد.

روش کار:

در این مطالعه، ابتدا پایگاه داده Gene Expression Omnibus (GEO) که زیر مجموعه مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری (NCBI) است با کلید واژه‌های پرتو‌دهی و سرطان سینه جستجو شد. سپس جستجو محدود به مطالعات انسانی و داده‌های ریزآرایه شد. در این پایگاه داده مجموعه داده ریزآرایه GSE21748 که در آن سلول‌های MCF-7 به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت تحت پرتو یونیزه کننده با شدت 6Gy قرار گرفته‌بودند، انتخاب و با استفاده از GEO2R تحلیل اولیه برای بررسی نرمال بودن داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه انجام شد. همچنین داده‌ها بر اساس دستورالعمل نسخه اولیه R موجود در GEO2R گروه‌بندی شدند. بررسی نرمال بودن داده‌ها با رسم نمودار باکس (Boxplot) انجام و پس از تایید، داده‌های خام از GEO استخراج شدند. از آن جایی که داده‌های بیان ژنی توزیع مناسبی داشتند، داده‌ها به صورت خام استخراج و تحلیل‌های بعدی برای بررسی پروفایل بیان ژنی توسط نرم افزار R نسخه 4.1.0 انجام شد. کاهش ابعاد، نرمال‌سازی داده‌ها و ارتباط ژن‌ها و نمونه‌ها، آزمون تحلیل مولفه‌های اصلی (Principal Components Analysis, PCA) و برای حذف اثر داده‌های غالب، استانداردسازی انجام شد. برای

حاضر از هر چهار مورد جدید سرطان تشخیصی، یک مورد آن مربوط به سرطان سینه است. بیشترین میزان بروز این سرطان در نواحی استرالیا/نیوزیلند، اروپای غربی و آمریکای شمالی دیده شده‌است [۱]. سرطان سینه در ایران پنجمین دلیل شایع مرگ و میر در ارتباط با سرطان است. براساس آمارهای جدید منتشر شده در سال ۲۰۱۸ در ایران سالانه حدود ۶۱۶۰ مورد جدید سرطان سینه شناسایی شده که به طور متوسط ۱۰۶۳ مورد آن منجر به مرگ شده‌است. همچنین زنان ایرانی حداقل ۱۰ سال زودتر از زنان کشورهای پیشرفته دچار سرطان سینه می‌شوند [۳، ۴]. بروز این سرطان را می‌توان با عامل سن و مدرن شدن شیوه زندگی مرتبط دانست. آمارها نشان می‌دهند فقط ۵ درصد این نوع سرطان در سنین زیر ۴۰ سال رخ می‌دهد [۵، ۶].

در سال‌های اخیر، پرتو‌های یونیزه کننده با دوز بالا به عنوان یک روش موثر درمانی برای سرطان سینه در نظر گرفته شده‌است. زمانی که این نوع پرتوها به بافت زنده تابیده می‌شود، بسیاری از اتم‌ها واکنش انجام داده و مولکول‌ها و یا یون‌هایی با الکترون‌های جفت نشده تولید می‌کنند. این مواد بسیار واکنش پذیر بوده و رادیکال‌های آزاد آن‌ها می‌تواند همراه با پروتئین‌های غشای سلولی برای تحریک به کار برده شوند [۷، ۸]. روش پرتو‌درمانی پس از جراحی سرطان سینه برای از بین بردن موضعی سلول‌های سرطانی به کار می‌رود. هدف از پرتو‌درمانی در سرطان وارد کردن بیشترین آسیب به سلول‌های سرطانی با کمترین آسیب به بافت‌های سالم است. این روش درمانی می‌تواند به طور قابل توجهی متاستاز سلول‌های سرطانی را کاهش دهد [۹]. پس از دریافت پرتو‌های یونیزه کننده با دوز بالا، یا به طور مستقیم آپوپتوز سلول سرطانی و آسیب به رشته DNA رخ خواهد داد و یا رادیکال‌های آزاد تولید می‌شوند که می‌توانند به طور غیرمستقیم به DNA آسیب برسانند. نشان داده شده که پیامد تابش پرتوی یونیزه کننده به سلول‌ها می‌تواند باعث آسیب رسیدن به DNA، تغییر در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی، توقف رشد، آپوپتوز و پیری زودرس سلولی شود [۹-۱۱].

با توجه به اهمیت مسیر آپوپتوز، در سال‌های اخیر توجه زیادی به شناسایی ترکیبات یا روش‌هایی شده‌است که بتواند مسیر پیام‌دهی آپوپتوز را به سلول‌های سرطانی برگردانیده و آن‌ها را از بین ببرد. از این رو، بسیاری از راه‌کارهای درمانی بر اساس راه اندازی مجدد مرگ سلولی برنامه ریزی شده یا آپوپتوز در سلول‌های سرطانی استوار است [۱۲، ۱۳]. با این حال، در ارزیابی‌ها مشخص شده‌است که پیری زودرس سلولی نقش مهم‌تری در سازوکار از دست دادن ظرفیت خود تجدیدی در سلول‌های سرطانی تحت درمان با پرتو‌های یونیزه کننده دارد [۱۴، ۱۵]. پیری زودرس سلولی یک پدیده پاسخ به استرس است که در آن سلول‌ها توانایی

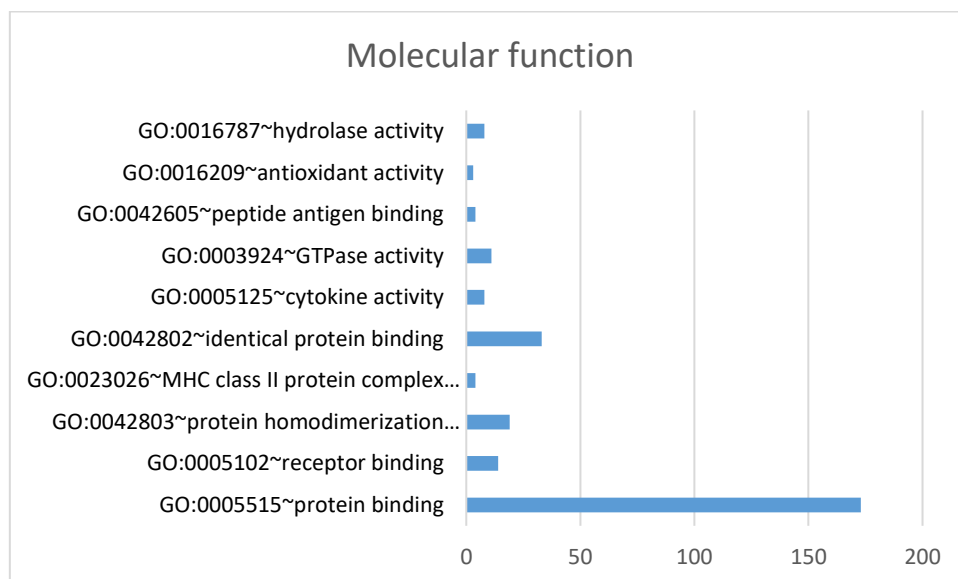
بیان نشان دادند ($\text{Adjusted } p\text{-value} < 0.05$). بر این اساس، از داده‌های بیان ژن پس از ۴۸ ساعت برای تفسیر ژنی استفاده شد. عملکرد مولکولی در ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته در شکل ۱ نشان داده شده‌است. همان گونه که در این شکل مشاهده می‌شود بیشترین تعداد عملکرد در ارتباط با اتصال به پروتئین است. اجزای سلولی مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته نیز در شکل ۲ نشان داده شده‌است. داده‌های این شکل نشان می‌دهد که بیشترین تعداد این دسته از ژن‌ها در غشای سلولی متمرکز هستند. شکل ۳ فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته را نشان می‌دهد. یافته‌های این شکل حاکی از آن است که بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده در رابطه با انتقال پیام است. تفسیر بیان ژن با استفاده از پایگاه داده KEGG روی ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی دارای افزایش بیان بودند در شکل ۴ آورده شده‌است. داده‌ها نشان می‌دهند که ژن‌های افزایش بیان یافته با بیماری دیابت نوع ۱ در ارتباط هستند ($P = 2.43E-04$). ژن‌های استخراج شده در این مسیر شامل HLA-DRB5, HLA-DRB4, HLA-DM, CPE, TNF, HLA-DRB1 هستند ($\text{Adjusted } p\text{-value} < 0.05$). همچنین یافته‌های شکل ۴ نشان می‌دهد که ژن‌هایی که در جزایر لانگرهانس مرتبط با دیابت نوع ۱ دخیل هستند شامل کربوکسی پپتیداز E (CPE)، کمپلکس سازگار نسجی نوع ۲ (MHC-II) و عامل نکروز دهنده تومور نوع آلفا ($\text{TNF-}\alpha$) می‌باشند.

این منظور از ابعاد اول و دوم PCA که دارای بیشترین حجم داده بودند استفاده شد. بعد از نرمال سازی، استخراج ژن‌هایی که پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان و یا کاهش بیان داشتند توسط نرم افزار R انجام شد. سپس با استفاده از پایگاه داده DAVID 6.8 و Enrichr عملکرد تحلیل شد. در این مطالعه، مقادیر P تنظیم شده کوچکتر از 0.05 ($\text{Adjusted } p\text{-value}$) و مقدار P کوچکتر از 0.01 ($P\text{-value} < 0.01$) از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد. این مطالعه با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1402.086 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی چهرم به ثبت رسیده‌است.

یافته‌ها:

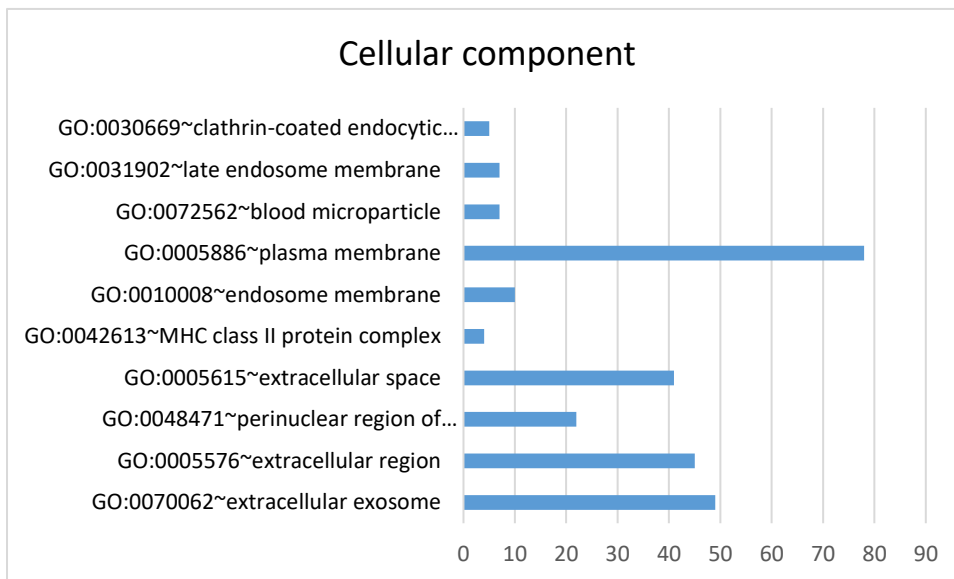
نرمال سازی داده‌ها با موفقیت انجام شد. به طوری که پس از ۲۴ ساعت پرتودهی، ۵۱ ژن با $\text{Log}_2\text{FC} > 1$ در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش بیان و ۴۸ ژن با $\text{Log}_2\text{FC} < -1$ در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش بیان داشتند ($\text{Adjusted } p\text{-value} < 0.05$). از آن جایی که تعداد ژن‌های افزایش و کاهش بیان داشته پس از ۲۴ ساعت کمتر از آستانه تفسیری پایگاه‌های تفسیر بیان ژن (Gene ontology) است، تحلیل روی داده‌های بیان ژن پس از ۴۸ ساعت پرتودهی نیز انجام شد. نتایج نشان داد که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی، ۲۳۴ ژن با $\text{Log}_2\text{FC} > 1$ در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری افزایش بیان و ۱۴۶ ژن با $\text{Log}_2\text{FC} < -1$ در قیاس با گروه کنترل به طور معناداری کاهش

شکل ۱: عملکرد مولکولی مشاهده شده در ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند.



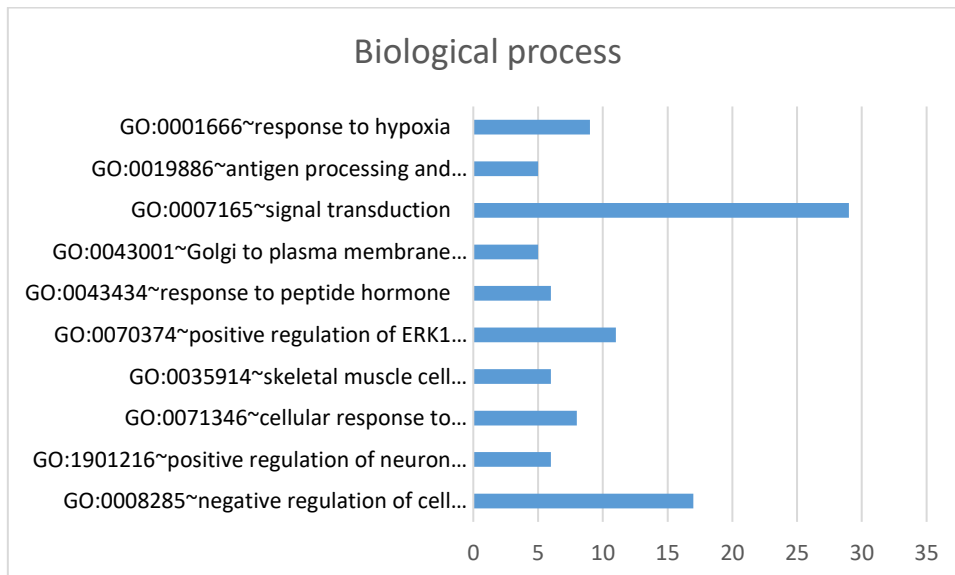
شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد عملکرد مشاهده شده در ژن‌هایی که افزایش بیان داشته در ارتباط با اتصال به پروتئین است.

شکل ۲: اجزای سلولی مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند.



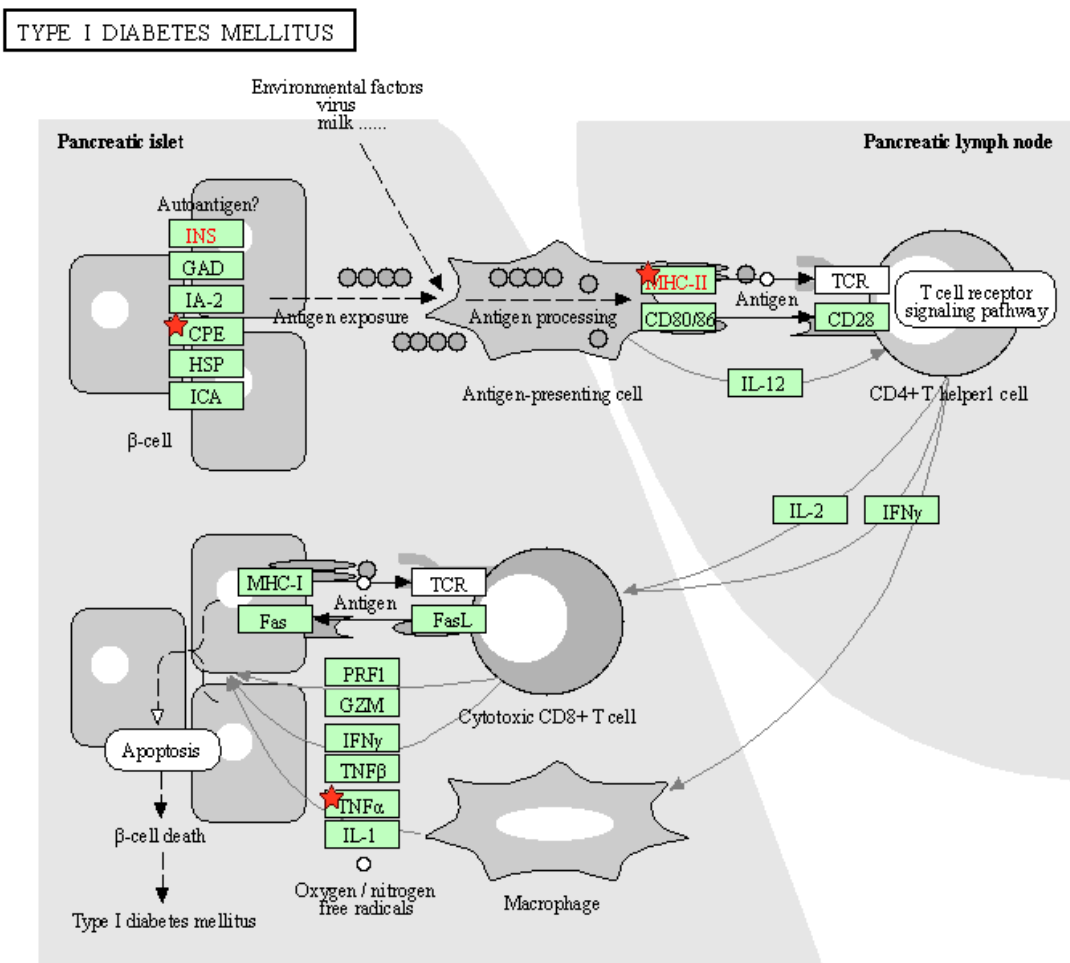
شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد ژن‌هایی که افزایش بیان داشته، در غشای سلولی متمرکز هستند.

شکل ۳: فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند.



شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشته، در ارتباط با انتقال پیام است.

شکل ۴: مسیر استخراج شده توسط پایگاه داده KEGG برای ژن‌هایی که پس از ۴۸ ساعت پرتودهی بیان داشته‌اند.



یافته‌های شکل ۴ نشان می‌دهد که ژن‌هایی که در جزایر لانگرهانس در دیابت نوع ۱ دخیل هستند شامل CPE، MHC-II و TNF- α می‌باشند.

بحث:

برای تحلیل توسط پایگاه‌های داده تحلیل عملکرد مناسب نبودند، اما پس از ۴۸ ساعت پرتودهی تعداد ژن‌هایی که تنظیم کاهشی و یا افزایشی داشتند به ترتیب به ۱۴۶ و ۲۳۴ ژن رسید. تحلیل کیم و همکاران [۲۳] روی کتابخانه یاد شده نشان داده‌است که اکثر ژن‌ها مرتبط با ساختمان اسکلت سلولی و فعالیت لیزوزوم‌ها هستند، در حالی که تحلیل مجدد مطالعه حاضر حاکی از ارتباط عمده ژن‌ها با غشای سلولی بوده و در انتقال پیام نقش دارند. از سوی دیگر، یافته‌های مطالعه کنونی نشان داد که افزایش زمان پرتودهی از ۲۴ به ۴۸ ساعت سبب فعال شدن ژن‌های CPE، MHC-II و TNF- α می‌شود که در جزایر لانگرهانس با دیابت نوع ۱ مرتبط هستند. CPE تبدیل پروهورمون به هورمون بالغ را تسهیل کرده و بیان بالایی در بافت‌های نورواندوکراین دارد. یافته‌های چن و همکاران [۹] نیز نشان داد که حذف کربوکسی پپتیداز E از سلول‌های بتای پانکراس منجر به ایجاد دیابت نوع

پرتو درمانی که پس از جراحی سرطان سینه انجام می‌شود با تولید رادیکال‌های آزاد باعث از بین رفتن سلول‌های بدخیم [۷، ۸] و کاهش قابل توجه خطر متاستاز می‌شوند [۹]. پیامدهای تاباندن پرتوهای یونیزه کننده به سلول می‌تواند شامل آسیب دیدن DNA، تغییر در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی، توقف رشد، آپوپتوز و پیری زودرس سلول باشد [۱۰، ۱۱، ۲۱].

فرایند مراقبت از سرطان سینه در دهه‌های اخیر به طور قابل توجهی بهبود یافته‌است، اما پیشرفت‌های جدید در تشخیص و درمان به فهم دقیق ژنومیکس مرتبط با آن و مراقبت‌های بالینی بستگی دارد [۲۲]. در این مطالعه پژوهشگران به تحلیل مجدد داده‌های کتابخانه ریزآرایه GSE21748 پرداختند. یافته‌ها نشان داد که افزایش زمان پرتودهی از ۲۴ به ۴۸ ساعت سبب افزایش قابل توجه تعداد ژن‌هایی می‌شود که دچار تنظیم کاهشی و یا افزایشی شده‌اند. اگر چه داده‌های پس از ۲۴ ساعت پرتودهی

۱ می‌شود. غلظت پرو انسولین در خون افراد حامل جهش در ژن CPE زیاده‌تر بوده و مبتلا به چاقی شدید و هیپرگلیسمی می‌شوند. یافته‌های استخراج شده توسط پایگاه داده KEGG نشان می‌دهد که سلول عرضه کننده آنتی ژن با واسطه MHC-II آنتی ژن را به سلول T CD4+ ارائه کرده و در نهایت با تحریک ماکروفاژها سبب آزاد سازی TNF- α می‌شود. بارگذاری پپتیدها توسط MHC-II با واسطه HLA-DM تسهیل می‌شود. یافته‌های گیلز و همکاران [۲۴] نشان داده‌است که عرضه پپتیدها توسط MHC-II در بیماران دیابت نوع ۱ معیوب بوده و این وضعیت منجر به از دست رفتن تحمل نسبت به پپتیدهای خودی می‌شود. به هر حال یافته‌های این گروه نشان می‌دهد که تاکنون اندازه‌گیری مستقیمی روی فعالیت مسیر ارائه آنتی ژن‌ها توسط MHC-II در بیماران دیابت نوع ۱ انجام نشده و عرضه آنتی ژن‌ها از این مسیر از تنظیم خارج شده‌است [۲۴]. یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که TNF- α آزاد شده در پاسخ ایمنی در نهایت سبب آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس می‌شود. همراستا با مطالعه حاضر، یافته‌های ریودا و همکاران نشان می‌دهد که TNF- α در از بین رفتن سلول‌های بتا پانکراس در دیابت نوع ۱ نقش دارد. در مداخلات بالینی، مهار TNF- α باعث حفظ میزان پپتید C در

۱ می‌شود. یافته‌های این گروه بیان می‌کند که ژن کاندیدای دیابت نوع ۱، PTPN2، یک تنظیم‌کننده کلیدی اثرات مضر TNF- α در سلول‌های بتای انسان است. می‌توان تصور کرد که افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ حامل پلی مورفیسیم‌های مرتبط با خطر PTPN2 ممکن است از درمان‌های مهار کننده TNF- α بهره‌مند شوند [۲۵].

نتیجه‌گیری:

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که در سلول‌های سرطانی MCF-7 افزایش زمان پرتودهی از ۲۴ به ۴۸ ساعت منجر به افزایش قابل توجه ژن‌هایی می‌شود که افزایش بیان یا کاهش بیان دارند. به هر حال، افزایش زمان پرتودهی در سلول‌های سرطان سینه احتمالاً با واسطه ژن CPE و ژن‌های موثر در بروز التهاب و پاسخ ایمنی شامل MHC-II و TNF- α در جزایر لانگرهانس منجر به فعال شدن مسیرهای مربوط به بیماری دیابت نوع ۱ می‌شود. از این رو، اگر چه پرتودهی بعد از عمل جراحی برای از بین بردن بقایای سلول‌های بدخیم و افزایش امید به زندگی بیماران انجام می‌شود، ولی موضوع فوق باید در روند درمان مد نظر قرار گیرد.

References:

1. Sedeta ET, Jobre B, Avezbakiyev B. Breast cancer: Global patterns of incidence, mortality, and trends. American Society of Clinical Oncology; 2023.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69:7-34;(۱)
3. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and mortality of various cancers in Iran and compare to other countries: a review article. Iranian journal of public health. 2018;47(3):309.
4. Shamshirian A, Heydari K, Shams Z, et al. Breast cancer risk factors in Iran: a systematic review & meta-analysis. Hormone molecular biology and clinical investigation. 2020;41(4):20200021.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(7):3983-3988.
6. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. Breast Cancer Research. 2004;7:1-12.
7. Lyashchenko K, Vasileva D, Andreev OY, et al. QED theory of elastic electron scattering on hydrogen-like ions involving formation and decay of autoionizing states. Physical Review Research. 2020;2(1):013087.
8. Group EBCTC. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. The Lancet. 2005;366(9503):2087-2106.
9. Chen Y-C, Taylor AJ, Fulcher JM, et al. Deletion of Carboxypeptidase E in β -Cells Disrupts Proinsulin Processing but Does Not Lead to Spontaneous Development of Diabetes in Mice. Diabetes. 2023;72(9):1277-1288.
10. Georgakilas AG. Bystander and non-targeted effects: A unifying model from ionizing radiation to cancer. 2015. p. 3-4.
11. Nikitaki Z, Pavlopoulou A, Holá M, et al. Bridging plant and human radiation response and DNA repair through an in silico approach. Cancers. 2017;9(6):65.
12. Jain M, Kasetty S, Khan S, et al. An insight to apoptosis. J Res Prac Dent. 2014.
13. Goldar S, Khaniani MS, Derakhshan SM, et al. Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. Asian Pacific journal of cancer prevention. 2015;16(6):2129-2144.
14. Feldser DM, Greider CW. Short telomeres limit tumor progression in vivo by inducing senescence. Cancer cell. 2007;۴۶۱-۴۶۹:(۵)۱۱;
15. Gewirtz DA, Holt SE, Elmore LW. Accelerated senescence: an emerging role in tumor cell response to chemotherapy and radiation. Biochemical pharmacology. 2008;76(8):947-957.
16. Cosme-Blanco W, Shen MF, Lazar AJ, et al. Telomere dysfunction suppresses spontaneous tumorigenesis in vivo by initiating p53-dependent cellular senescence. EMBO reports. 2007;8(5):497-503.
17. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nature reviews Molecular cell biology. 2007;8(9):729-740.

18. Bacarella N, Ruggiero A, Davis AT, et al. Whole body irradiation induces diabetes and adipose insulin resistance in nonhuman primates. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2020;106(4):878-886.
19. Bai J, Luo Y, Zhang S. Microarray data analysis reveals gene expression changes in response to ionizing radiation in MCF7 human breast cancer cells. *Hereditas*. 2020;157(1):1-8.
20. Kis E, Szatmári T, Keszei M, et al. Microarray analysis of radiation response genes in primary human fibroblasts. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;66(5):1506-1514.
21. Chu K, Teele N, Dewey MW, et al. Computerized video time lapse study of cell cycle delay and arrest, mitotic catastrophe, apoptosis and clonogenic survival in irradiated 14-3-3 σ and CDKN1A (p21) knockout cell lines. *Radiation research*. 2004;162(3):270-286.
22. Saeki T. Breast and Endocrine Tumor Genomic Medicine for Endocrine Tumor. *Gan to Kagaku ryoho Cancer & Chemotherapy*. 2010;171(12):45-18.
23. Kim BC, Han N-K, Byun H-O, et al. Time-dependently expressed markers and the characterization for premature senescence induced by ionizing radiation in MCF7. *Oncology reports*. 2010;24(2):395-403.
24. Gilles A, Hu L, Viridis F, et al. The MHC Class II Antigen-Processing and Presentation Pathway Is Dysregulated in Type 1 Diabetes. *The Journal of Immunology*. 2023;211(11):1630-1642.
25. Roca-Rivada A, Marín-Cañas S, Colli ML, et al. Inhibition of the type 1 diabetes candidate gene PTPN2 aggravates TNF- α -induced human beta cell dysfunction and death. *Diabetologia*. 2023:1-13.

Increasing radiation time in MCF-7 cancer cells and activating pathways related to type 1 diabetes mellitus

Majid Kowsari^{1,2}, Mohammad reza Taghva^{3,4}, Abazar Rustazadeh^{1,5,6*}

Received: 2024.01.17

Revised: 2024.02.07

Accepted: 2024.04.22

1. Research Center for Noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
2. Department of Physiology, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
3. Student Research Committee, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
4. School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
5. Department of Advanced Medical Sciences & Technologies, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran
6. Department of Biochemistry and Nutrition, School of Medicine, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.4, Winter 2024

Pars J Med Sci 2024;21(4):54-61

Abstract:

Introduction:

Breast cancer is one of the most common cancers among women. Since microarray is a new method in cancer diagnosis, in the current study, the microarray library of MCF-7 breast cancer cells after irradiation was examined to predict the gene expression pattern and metabolic pathways related to it.

Materials and Methods:

Microarray data extracted from National Center for Biotechnology Information (NCBI) related to MCF-7 cells were analyzed by GEO2R and R software. Then the genes that had increased and decreased expression were extracted and gene ontology analysis was performed using DAVID and Enrichr databases.

Results:

In this study, after 48 hours of irradiation, 234 genes with $\text{Log}_2\text{FC} > 1$ increased expression and 146 genes with $\text{Log}_2\text{FC} < -1$ decreased expression (Adjusted p value < 0.05). KEGG analysis on genes with increased expression showed that these genes are related to type 1 diabetes ($P = 2.43 \times 10^{-4}$). The genes extracted in this pathway included HLA-DRB5, HLA-DRB4, CPE, TNF, HLA-DRB1 and HLA-DM (Adjusted p value < 0.05). Also, the findings show that the genes involved in type 1 diabetes in the islets of Langerhans include CPE, MHC-II, and TNF- α .

Conclusion:

The findings of this study showed that the increase in irradiation time in breast cancer cells probably leads to the activation of pathways related to type 1 diabetes through CPE, MHC-II and TNF- α genes in the islets of Langerhans.

Keywords: Breast Cancer, Gene Ontology, Microarray, Irradiation, Type 1 Diabetes Mellitus

* Corresponding author Email: Roustazadeh@jums.ac.ir