Pars Journal of Medical Sciences
Pars J Med Sci 2025;23(3):22-30
https:// jmj.jums.ac.ir

Original Article

The effect of irradiation of MCF-7 cancer cells on activation of the NOD-like receptor pathway: a bioinformatics approach

Majid Kowsari [1,2], Tahereh Shapourjani [3,4], Abazar Rustazadeh [1,5,6*]

Received: 14.10.2025 Revised: 03.11.2025 Accepted: 08.11.2025

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

DOI: 10.22034/pjms.2025.2074414.1248

Abstract

Introduction: Breast cancer is one of the most common cancers among women worldwide. In the present study, microarray data from MCF-7 cells irradiated for 72 and 96 hours were reanalyzed to identify important cellular pathways.

Methods and Materials: Microarray data of MCF-7 cells that were exposed to ionizing radiation at an intensity of 6Gy for two time periods of 72 and 96 hours were selected and analyzed using R software. Then, genes that had differential expression were extracted and annotation analysis was performed on them.

Results: In this study, after 72 and 96 hours of irradiation, 274 and 531 genes were upregulated with Log2FC>1 and 174 and 649 genes were downregulated with Log2FC<-1, respectively (Adjusted p value <0.05). Functional analysis showed that after 72 hours of irradiation, the upregulated genes were related to the NOD-like receptor signaling pathway. The genes extracted in this pathway included TXNIP, IRF3/7, OAS, TNFα, LC3, GBPs, CXCL, IL8, IRF9, JAK1 and STAT1/2 (Adjusted p value<0.05).The findings also show that after 96 hours of irradiation, the largest number of biological processes observed for upregulated genes were related to signal transduction.

Conclusion: Pathway analysis on up-regulated genes after 72 hours of irradiation showed activation of the NOD-like receptor signaling pathway, which could possibly be related to molecular pathways of DNA damage and activation of innate immune responses.

Keywords: Radiation, Functional Analysis, NOD-like Receptor, Microarray, Breast Cancer

* Corresponding author Email: Abazar Rustazadeh. Research Center for Noncommunicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran. Email: Roustazadeh@jums.ac.ir

Copyright © 2025 The Authors. Published by Jahrom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مجله علوم پزشکی پارس
دوره بیست و سوم، شماره سه، پاییز ۱۴۰۴، صفحات:۳۰-۲۲
https:// jmj.jums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر پرتودهی سلول های سرطانی رده MCF-7 بر فعال شدن مسیر گیرنده شبه NOD: رویکرد بیوانفورماتیکی

مجید کوثری [۱،۲]، طاهره شاپورجانی [۳،۴]، ابادر روستازاده [۱،۵،۶*]

۱- مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، 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

DOI: 10.22034/pjms.2025.2074414.1248

چکیده

مقدمه: سرطان سینه از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان جهان است. مطالعه حاضر داده‌های ریزآرایه سلول‌های MCF-7 را که به مدت ۷۲ و ۹۶ ساعت پرتودهی شده‌اند، آنالیز مجدد نمود تا مسیرهای سلولی مهم تشخیص داده شوند.

روش کار: داده‌های ریز آرایه سلول‌های MCF-7 که در دو بازه زمانی ۷۲ و ۹۶ ساعت تحت پرتو یونیزان با شدت 6Gy قرار گرفته بودند انتخاب و توسط نرم‌افزار R مورد تحلیل قرار گرفتند. سپس ژن‌هایی که تفاوت بیان داشتند استخراج و تحلیل بیان ژن در مورد آنها انجام شد.

یافته‌ها: در این مطالعه پس از ۷۲ و ۹۶ ساعت پرتودهی به ترتیب ۲۷۴ و ۵۳۱ ژن با Log2FC>1 افزایش بیان و ۱۷۴ و ۶۴۹ ژن با Log2FC<-1 کاهش بیان داشتند (Adjusted p value <0.05). آنالیز عملکرد نشان داد که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی ژن‌های افزایش بیان یافته با مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه NOD مرتبط می‌باشد. ژن‌های استخراج شده در این مسیر شامل TXNIP ، IRF3/7 ، OAS ، TNFα ، LC3، GBPs ، CXCL، IL8 ، IRF9، JAK1 و STAT1/2 بودند (Adjusted p value <0.05). همچنین یافته‌ها نشان می‌دهد که پس از ۹۶ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشته‌اند در ارتباط با انتقال سیگنال می‌باشد.

نتیجه‌گیری: تحلیل ژن‌های افزایش بیان یافته پس از ۷۲ ساعت پرتودهی، فعال‌شدن مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه NOD را نشان داد که احتمالاً می‌تواند مرتبط با مسیرهای مولکولی آسیب به DNA و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی باشد.

واژگان کلیدی: پرتودهی ، تحلیل عملکرد ، گیرنده شبه NOD، ریز آرایه، سرطان سینه

* نویسنده مسئول، نشانی: مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران
تلفن تماس: ۰۹۱۷۱۳۲۷۷۵۸ پست الکترونیک: Roustazadeh@jums.ac.ir
دریافت: ۱۴۰۴/۰۷/۲۲ اصلاح: ۱۴۰۴/۰۸/۱۲ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۷

مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در میان زنان و یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. بر اساس گزارش GLOBOCAN در سال ۲۰۲۰، بیش از ۲/۳ میلیون مورد جدید سرطان پستان در سطح جهانی ثبت شد و حدود ۶۸۵ هزار نفر در اثر این بیماری جان خود را از دست دادند (۱). این اعداد نشان می‌دهند که سرطان پستان نه تنها از منظر بالینی بلکه از جنبه اجتماعی- اقتصادی نیز به یک معضل جدی جهانی تبدیل شده است. در ایران نیز روند بروز سرطان پستان در حال افزایش است. مطالعات ملی نشان داده‌اند که نرخ بروز استاندارد سنی (ASR) سرطان پستان در زنان ایرانی از حدود ۱۶ در هر ۱۰۰ هزار نفر در اوایل دهه ۲۰۰۰ به بیش از ۳۲ در سال‌های اخیر رسیده است (۳،۲). از سوی دیگر، میانگین سن ابتلا در ایران حدود یک دهه کمتر از کشورهای غربی گزارش شده است که اهمیت برنامه‌های غربالگری و تشخیص زودرس را برجسته می‌سازد (۴). همچنین تفاوت قابل توجهی در نرخ بقا میان بیماران بسته به مرحله تشخیص و دسترسی به درمان وجود دارد (۵).

از نظر اقتصادی، بار مالی ناشی از سرطان پستان قابل توجه است. هزینه‌های مستقیم پزشکی مانند جراحی، داروهای هدفمند و شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و مراقبت‌های حمایتی در کنار هزینه‌های غیرمستقیم شامل از دست دادن بهره‌وری، غیبت از کار و هزینه‌های غیرپزشکی فشار سنگینی بر بیماران و نظام سلامت وارد می‌کند. مرورهای نظام‌مند اخیر برآورد کرده‌اند که میانگین هزینه سالانه درمان یک بیمار می‌تواند از هزاران تا صدها هزار دلار بسته به مرحله بیماری و نوع درمان متفاوت باشد (۷،۶). پرتودرمانی از ارکان اصلی درمان سرطان پستان به شمار می‌رود و به ویژه پس از جراحی حفظ پستان یا ماستکتومی کاربرد گسترده دارد. مطالعات بالینی نشان داده‌اند که پرتودرمانی پس از جراحی خطر عود موضعی را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد و در برخی بیماران به بهبود بقا کمک می‌کند (۸). علاوه بر این، تکنیک‌های جدید مانند پرتودرمانی با شدت تعدیل‌شده (IMRT) و پرتودرمانی حین عمل (IORT) تلاش دارند ضمن افزایش اثربخشی، عوارض جانبی را به حداقل برسانند (۹).

مکانیسم اثر پرتوهای یونیزان شامل ایجاد آسیب مستقیم به DNAو همچنین تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است. شکست‌های دو رشته‌ای (DSBs) DNA مهم‌ترین و کشنده‌ترین نوع آسیب‌های پرتو هستند. در صورتی که این شکست‌ها به درستی ترمیم نشوند، مسیرهای مرگ سلولی شامل آپوپتوز، نکروز، اتوفاژی و فروپتوز فعال می‌شوند (۱۱،۱۰). از سوی دیگر، پرتو می‌تواند پاسخ ایمنی ضدتوموری را نیز از طریق مرگ ایمنی‌زا (immunogenic cell death) تحریک کند که منجر به تقویت اثرات درمانی می‌شود (۱۲).

در سال‌های اخیر، فناوری‌های مولکولی و ژنومیک مانند ریزآرایه‌ها در تشخیص، طبقه‌بندی زیرنوع‌های مولکولی، پیش‌آگهی و پایش درمان بیماران نقش برجسته‌ای یافته‌اند. با استفاده از این ابزارها می‌توان پروفایل بیان ژنی تومورها را تعیین و بیماران را بر اساس خطر عود یا پاسخ به درمان‌های خاص دسته‌بندی کرد. آزمون‌های چندژنی نظیر Oncotype DX و MammaPrintنمونه‌هایی از کاربرد ریزآرایه در تصمیم‌گیری بالینی هستند (۱۳). این روش‌ها همچنین در بررسی تغییرات بیان ژن در پاسخ به پرتوهای یونیزان و شناسایی بیومارکرهای مقاومت یا حساسیت به پرتودرمانی کاربرد دارند.

با توجه به اهمیت سرطان پستان در ایران و جهان، بار اقتصادی و اجتماعی آن، و نقش کلیدی پرتودرمانی در درمان، مطالعه مکانیزم‌های مولکولی اثر پرتوهای یونیزان بر رده سلولی مانند MCF-7می‌تواند با شناسایی مسیرهای سیگنالی کلیدی به درک بهتر پاسخ تومور به پرتودرمانی و یافتن شاخص‌های جدید برای بهینه‌سازی درمان کمک کند.

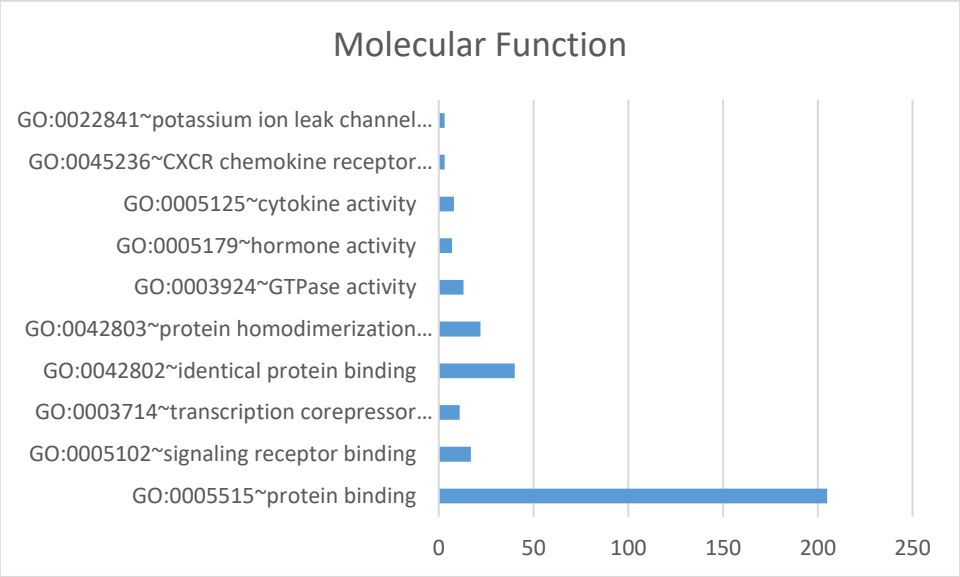
روش کار

به منظور بررسی تغییرات بیان ژنی ناشی از پرتودرمانی در رده سلولی سرطان پستانMCF-7 ، پایگاه داده عمومی Gene Expression Omnibus (GEO) متعلق به مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی ایالات متحده (NCBI) جست‌وجو گردید. پس از بررسی مجموعه داده‌های موجود مرتبط با پرتودرمانی در این رده سلولی، داده با شناسه GSE21748 به عنوان مجموعه مناسب انتخاب شد. این مجموعه شامل پروفایل بیان ژنی سلول‌های MCF-7تحت شرایط پرتودرمانی و کنترل است که با استفاده از پلتفرم ریزآرایه Affymetrix تهیه شده است. داده‌های خام (CEL files)از GEO دانلود و وارد نرم‌افزارR نسخه ۴ گردید. برای آنالیز داده‌ها از بسته‌های بیوانفورماتیک شامل affy، limma، GEOquery و oligo استفاده شد. در مرحله نخست، کنترل کیفیت (QC) بر اساس شاخص‌های استاندارد انجام شد: بررسی کیفیت هیبریداسیون و شدت سیگنال‌ها با استفاده از نمودارهای هیستوگرام و تراکم سیگنال، نمودار جعبه‌ای (Boxplot) برای بررسی یکنواختی توزیع سیگنال‌ها میان نمونه‌ها، نمودار PCA (Principal Component Analysis)به منظور شناسایی نمونه‌های پرت و ارزیابی همبستگی درون‌گروهی، بررسی MA-plot برای تشخیص انحراف‌های احتمالی در داده‌ها(در صورت وجود نمونه پرت که کیفیت پایین یا رفتار غیرمعمولی داشت،

نمونه‌ها از آنالیز نهایی حذف گردیدند) استفاده شد. برای شناسایی ژن‌های با تغییر بیان معنادار میان گروه پرتودرمانی و گروه کنترل، از بسته limma استفاده شد. طراحی ماتریس مقایسه‌ای (design matrix)و محاسبه آماره‌ها بر اساس مدل خطی تعمیم‌یافته صورت گرفت. نرم افزارهای فوق از بسته Bioconductor Release (3.21) می باشند. معیار انتخاب ژن‌های افتراقی عبارت بود از مقدار آستانه $|\log2 \text{ Fold Change}| \geq 1$. مقدار تعدیل‌شده-p value < 0.05 (Adjusted p value <0.05) و ارزش P کوچکتر از ۰/۰۱ ($P<0.01$) بر اساس روش Benjamini–Hochberg جهت معنادار بودن داده ها بکار گرفته شد. برای تفسیر بیولوژیک نتایج، ژن‌های افتراقی به ابزارهای تحلیل غنی‌سازی مانند DAVID 6.8 و EnrichR وارد شدند. تحلیل Gene Ontology (GO)و Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) برای شناسایی مسیرهای زیستی و فرایندهای مولکولی تحت تأثیر پرتودرمانی انجام شد. برای اطمینان از صحت نتایج، تحلیل حساسیت شامل بازتحلیل داده‌ها پس از حذف نمونه‌های پرت و نیز بررسی پایداری نتایج با تغییر پارامترهای آماری صورت گرفت.

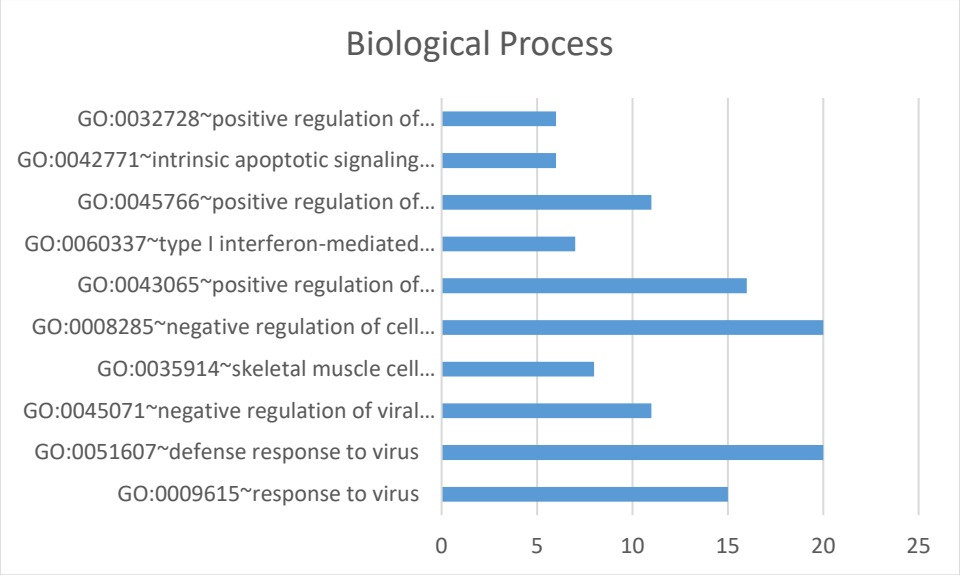
یافته‌ها

در این مطالعه پس از ۷۲ و ۹۶ ساعت پرتودهی به ترتیب ۲۷۴ و ۵۳۱ ژن با Log2FC>1 افزایش بیان و ۱۷۴ و ۶۴۹ ژن با Log2FC<-1 کاهش بیان داشتند که از این تعداد۲۲۵ ژن بطور مشترک در هر دو دوره افزایش بیان و ۱۶۳ ژن بطور مشترک در هر دو دوره کاهش بیان داشته است (Adjusted p value <0.05). عملکرد مولکولی مشاهده شده در ژن‌هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند در شکل ۱ نشان داده شده است. داده های این شکل نشان می‌دهد که بیشترین تعداد عملکرد مشاهده شده در ارتباط با اتصال به پروتئین می‌باشد.



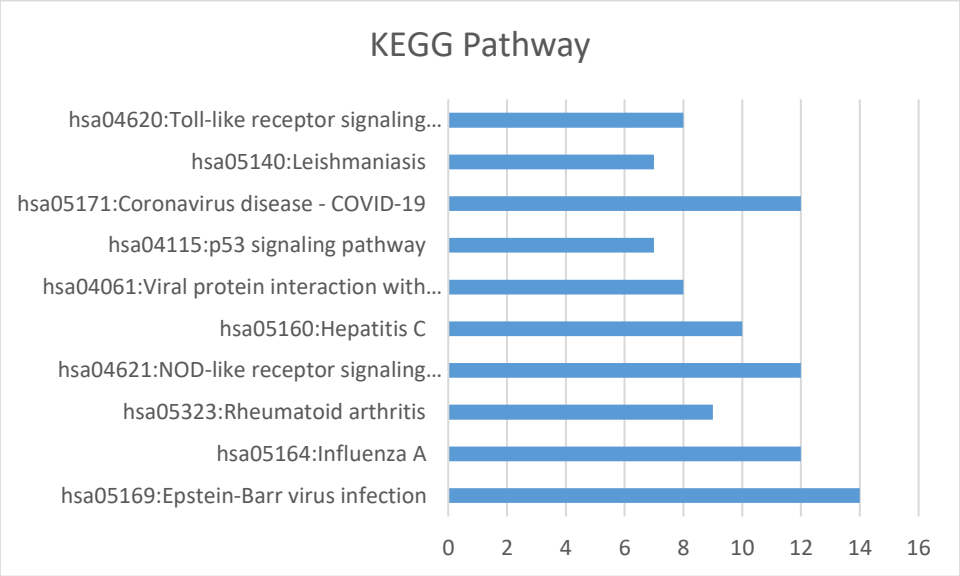
شکل ۱. عملکرد مولکولی مشاهده شده در ژن هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته اند. شکل فوق نشان می دهد که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد عملکرد مشاهده شده در ژن هایی که افزایش بیان داشته اند در ارتباط با اتصال به پروتئین می باشد.

شکل ۲ فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای برای ژن‌هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند را نشان می‌دهد. یافته‌های این شکل نشان می‌دهد که بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشته‌اند در ارتباط با کنترل منفی تکثیر سلولی می‌باشد.



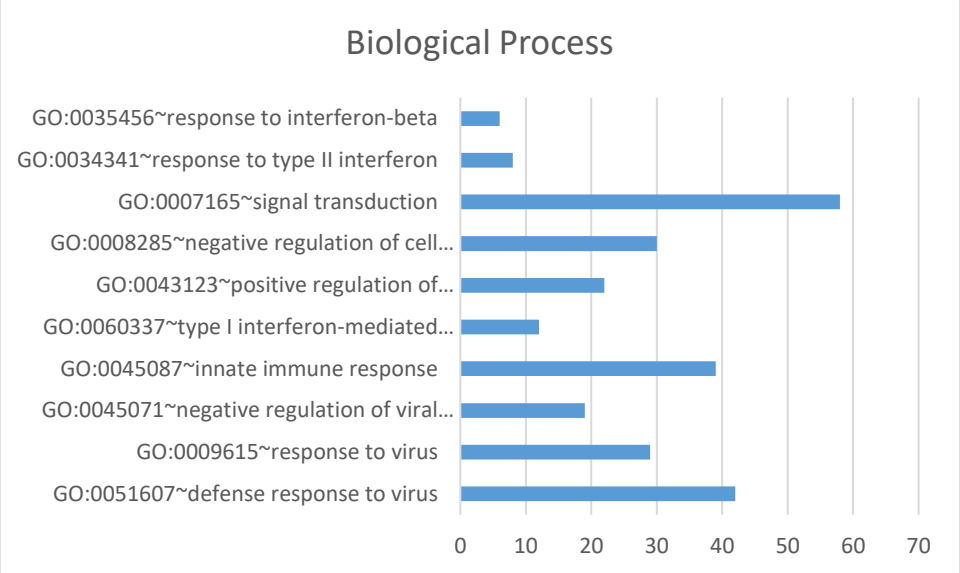
شکل۲. فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای ژن هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند. شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشته اند در ارتباط با کنترل منفی تکثیر سلولی می‌باشد.

تفسیر بیان ژن با استفاده از پایگاه داده KEGG بر روی ژن‌هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی دارای افزایش بیان بودند در شکل۳ نشان داده شده است. داده‌های استخراج شده نشان داد که ژن‌های افزایش بیان یافته با مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه NOD مرتبط می‌باشد.



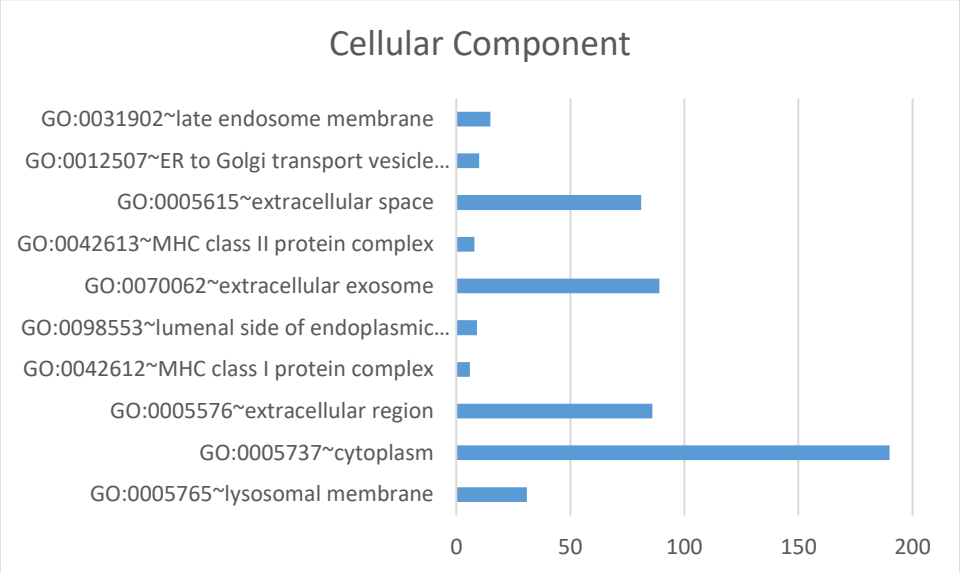
شکل ۳. مسیر استخراج شده توسط پایگاه داده KEGG برای ژن‌هایی که پس از ۷۲ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند. یافته‌های شکل نشان می‌دهد که مسیرهای فعال شده با مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه NOD مرتبط می‌باشد.

ژن‌های استخراج شده در این مسیر شامل TXNIP ، IRF3/7 ، OAS ، TNFα ، LC3، GBPs ، IL8،CXCL ، IRF9، JAK1 و STAT1/2 بودند (Adjusted p value <0.05). فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ۹۶ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند در شکل ۴ نشان داده شده است. داده‌های این شکل نشان می‌دهد که پس از ۹۶ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای این ژن‌ها در ارتباط با انتقال سیگنال می‌باشد.



شکل٤. فرآیندهای بیولوژیک مشاهده شده برای ژن هایی که پس از ٩٦ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند. شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ٩٦ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد فرآیند بیولوژیک مشاهده شده برای ژن‌هایی که افزایش بیان داشته‌اند در ارتباط با انتقال سیگنال می‌باشد.

اجزای سلولی مشاهده شده برای ژن هایی که پس از ۹۶ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند در شکل ۵ نشان داده شده است. داده های این شکل نشان می‌دهد که بیشترین تعداد ژن‌هایی که افزایش بیان داشته‌اند در سیتوپلاسم متمرکز می‌باشد.



شکل ۵. اجزای سلولی مشاهده شده برای ژن‌هایی که پس از ٩٦ ساعت پرتودهی افزایش بیان داشته‌اند. شکل فوق نشان می‌دهد که پس از ٩٦ ساعت پرتودهی بیشترین تعداد ژن‌هایی که افزایش بیان داشته‌اند در سیتوپلاسم متمرکز می‌باشد.

بحث

پرتودرمانی یکی از روش‌های اصلی درمان سرطان پستان محسوب می‌شود، اما پاسخ سلول‌های توموری به تابش یونیزان بسیار پیچیده و چندوجهی است. نتایج این مطالعه نشان داد که در سلول‌های MCF-7 پس از ۷۲ و ۹۶ ساعت پرتودهی، تغییرات در بیان ژن‌ها نه‌تنها به زمان وابسته بودند بلکه مسیرهای سیگنالی و فرآیندهای بیولوژیکی متعددی را درگیر کردند.

در تحلیل عملکرد مولکولی ژن‌های با افزایش بیان پس از ۷۲ ساعت، بیشترین فعالیت‌ها در ارتباط با اتصال به پروتئین‌ها مشاهده شد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که در مراحل اولیه‌ی پاسخ سلولی به تابش، شبکه‌ای از پروتئین‌های متصل‌شونده به DNAوRNA ، به‌ویژه فاکتورهای رونویسی، فعال می‌شوند تا مسیرهای ترمیم DNA و پاسخ التهابی را تنظیم کنند (۱۵،۱۴). از سوی دیگر، بررسی فرآیندهای بیولوژیکی نشان داد که ژن‌های افزایش بیان‌یافته پس از ۷۲ ساعت به‌طور عمده در مسیر کنترل منفی تکثیر سلولی نقش دارند. این یافته با مطالعات قبلی همخوانی دارد که نشان داده‌اند تابش یونیزان از طریق فعال‌سازی مسیرهای وابسته به p53 و مهار چرخه سلولی در فاز G1/S یا G2/Mمنجر به توقف تقسیم سلولی می‌شود (۱۷،۱۶). در واقع، مهار تکثیر سلولی یکی از پاسخ‌های محافظتی مهم سلول در برابر آسیب‌های ژنتیکی ناشی از تابش است تا فرصت لازم برای ترمیم DNAفراهم گردد (۱۸).

تحلیل مسیرهای KEGG بر روی ژن‌های افزایش بیان یافته پس از ۷۲ ساعت پرتودهی، فعال‌شدن مسیر پیام‌رسانی گیرنده شبه NOD را نشان داد. مسیر پیام رسانی گیرنده شبه NOD نقش اساسی در شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب به DNA و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی دارد (۱۹). فعال شدن این مسیر در سلول‌های سرطانی می‌تواند بیانگر آغاز یک پاسخ التهابی غیرعفونی باشد که به دنبال استرس اکسیداتیو ناشی از تابش رخ می‌دهد (۲۰).

ژن‌هایی نظیر TXNIP، IRF3/7، TNFα، LC3، IL8و STAT1/2که در این مسیر شناسایی شدند، در مطالعات مختلف به عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی در پاسخ به تابش گزارش شده است (۲۴-۲۱). به‌طور خاص، TXNIP به‌عنوان مهارکننده‌ی مسیر تیوردوکسین شناخته می‌شود و در شرایط استرس اکسیداتیو افزایش بیان می‌یابد؛ این ژن می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیر NLRP3 inflammasome، مرگ برنامه‌ریزی‌شده‌ی سلولی (pyroptosis)را القا کند (۲۵). از سوی دیگر، فعال‌سازی IRF3 و IRF7 سبب تحریک بیان ژن‌های وابسته به اینترفرون و تنظیم ایمنی ضدویروسی می‌شود، که در پاسخ به آسیب DNA ناشی از تابش نیز نقش مشابهی دارد (۲۶).

افزایش بیان STAT1و STAT2 نیز نشانگر فعال شدن مسیر JAK-STAT است که در تنظیم ایمنی و آپوپتوز نقش دارد. پژوهش‌های اخیر بیانگر آن هستند که این مسیر می‌تواند در اثر تابش، با مسیر پیام رسانی گیرنده شبه NOD هم‌پوشانی داشته باشد و باعث القای پاسخ ایمنی شبه‌التهابی در سلول‌های سرطانی شود (۲۸،۲۷).

در مقابل، در زمان طولانی‌تر (۹۶ ساعت پس از تابش)، بیشترین فرآیندهای بیولوژیک مربوط به انتقال سیگنال مشاهده شد. این یافته بیانگر تغییر تدریجی از پاسخ‌های اولیه ترمیمی به تنظیم مجدد شبکه‌های سیگنالینگ سلولی است. مطالعات مشابه در MCF-7نشان داده‌اند که پس از ۹۶ ساعت تابش، سلول‌ها وارد فاز سازگاری می‌شوند و مسیرهای مرتبط با بقا، متاستاز و مقاومت دارویی فعال می‌شوند (۲۹). به نظر می‌رسد که در دوره‌ی ۹۶ ساعته، سلول‌های MCF-7 مسیرهای بقا را برای مقابله با آسیب تابشی فعال می‌کنند. به عنوان مثال، مسیر PI3K/Aktو MAPK/ERK که در بسیاری از مطالعات پس از پرتودهی مشاهده شده‌اند، می‌توانند از طریق مهار آپوپتوز، بقای سلول‌های توموری را افزایش دهند (۳۱،۳۰). این تغییرات ممکن است به شکل‌گیری مقاومت نسبی سلول‌های سرطانی نسبت به پرتودرمانی منجر شود که یکی از چالش‌های اصلی در درمان سرطان پستان است (۳۳،۳۲). تغییرات زمانی می‌تواند منعکس‌کننده‌ی سازوکارهای دینامیک سازگاری سلول‌های سرطانی با استرس تابشی باشد (۳۴). از دیدگاه بالینی، شناسایی ژن‌های کلیدی در مسیر پیام رسانی گیرنده شبه NOD، JAK-STATو PI3K/Aktمی‌تواند در طراحی راهبردهای جدید برای افزایش حساسیت تومورهای پستان به پرتودرمانی مؤثر باشد. برای مثال، مهارکننده‌های STAT1/2یا TXNIPممکن است از طریق مهار پاسخ‌های بقا و افزایش آسیب اکسیداتیو، اثر تابش را تقویت کنند (۳۶،۳۵). تحلیل‌های ترکیبی ترنسکریپتومیک و پروتئومیک در آینده می‌تواند تصویر جامع‌تری از تعامل مسیرهای سیگنالی و پاسخ‌های سازگاری در سلول‌های سرطانی فراهم سازد (۳۷).

نتیجه‌گیری

تحلیل مسیرهای KEGG بر روی ژن‌های افزایش بیان یافته پس از ۷۲ ساعت پرتودهی، فعال شدن مسیر پیام رسانی گیرنده شبه NOD را نشان داد. مسیر گیرنده‌های NOD نقش اساسی در شناسایی الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب به DNA و فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ذاتی دارد. فعال شدن این مسیر در سلول‌های سرطانی می‌تواند بیانگر آغاز یک پاسخ التهابی غیرعفونی باشد که به دنبال استرس اکسیداتیو ناشی از تابش رخ می‌دهد . در مجموع، پاسخ سلول‌های MCF-7 به پرتودهی دو مرحله‌ای است: در مرحله‌ی اولیه (۷۲ ساعت)، مسیرهای مهار تکثیر و پاسخ ایمنی ذاتی فعال می‌شوند، در حالی که در مرحله‌ی دیرتر (۹۶ ساعت)، مسیرهای انتقال سیگنال و بقا غلبه پیدا می‌کنند. در نهایت، مطالعه‌ی حاضر اهمیت تحلیل بیان ژن وابسته به زمان را پس از پرتودهی نشان می‌دهد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1402.139 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم به ثبت رسیده است.

تضاد منافع

هیچگونه تضاد منافعی در این پژوهش وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

طراحی و نگارش مقاله: ا ر، م ک، ط ش؛ آنالیز داده ها و ترسیم نمودارها: ا ر؛ ویرایش نهایی مقاله: ا ر، م ک.

حمایت مالی

هزینه این پژوهش از طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی جهرم با شماره ۴۰۲۰۰۰۱۶۲ تأمین شده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم مورد حمایت قرار گرفته است. ضمنا در تدوین این مقاله از Chat GPT نسخه ۴ (OpenAI, USA) در ویرایش مقدمه نیز کمک گرفته شده است و متن آن توسط نویسندگان ویرایش و تأیید گردید.

References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249.
2. Bidhendi-Yarandi R, Panahi MH. Trends in Leading Cancer Incidence among Iranian Women: Annual Cancer Registry Reports, 2003-2015. Iran J Public Health. 2021 Aug;50(8):1705-12.
3. Akbari M.E, Akbari A, Khayamzadeh M, Salmanian R, Akbari M. Ten-Year Survival of Breast Cancer in Iran: A National Study (Retrospective Cohort Study). Breast Care 2023;18(1):12–21.
4. Fendereski A, et al. Evaluation of Factors Related to Short-Term and Long-Term Survival of Breast Cancer Patients by Mixture Cure Model. Iran J Breast Dis 2022;15(1) :4–17.
5. Kavya N et al. Breast Cancer Lesion Detection from Cranial-Caudal View of Mammogram Images Using Statistical and Texture Features Extraction. Int J Biomed Clin Eng 2020;9(1): 16–32.
6. Ranganathan K, Singh P, Raghavendran K, Wilkins EG, Hamill JB, Aliu O, Newman LA, Hutton D, Momoh AO. The Global Macroeconomic Burden of Breast Cancer: Implications for Oncologic Surgery. Ann Surg. 2021;274(6):1067-72.
7. Franklin M, Pollard D, Sah J, Rayner A, Sun Y, Dube F, Sutton A, Qin L. Direct and Indirect Costs of Breast Cancer and Associated Implications: A Systematic Review. Adv Ther. 2024;41(7):2700-22.
8. Polgár C, Kahán Z, Ivanov O, Chorváth M, Ligačová A, Csejtei A, Gábor G, Landherr L, Mangel L, Mayer Á, Fodor J. Radiotherapy of Breast Cancer-Professional Guideline 1st Central-Eastern European Professional Consensus Statement on Breast Cancer. Pathol Oncol Res. 2022;28:1610378.
9. Harris EE. R, Small W. Intraoperative Radiotherapy for Breast Cancer. Front Oncol 2017; 7: 317.
10. Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. Health Phys 2022; 123(5):376–86.
11. Tan J, Sun X, Zhao H, Guan H, Gao S, Zhou P. Double-strand DNA break repair: molecular mechanisms and therapeutic targets. MedComm (2020). 2023 Oct 5;4(5):e388.
12. Yamazaki T, Vanpouille-Box C, Demaria S, Galluzzi L. Immunogenic Cell Death Driven by Radiation-Impact on the Tumor Microenvironment. Cancer Treat Res. 2020;180:281-96.
13. Yang T, Li W, Huang T, Zhou J. Genetic Testing Enhances the Precision Diagnosis and Treatment of Breast Cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(23):16607.
14. Wang H, Zou W, Cao Y. Radiation-induced cellular senescence and adaptive response: mechanistic interplay and implications. Radiat Med Prot 2025;6(3): 132–9.
15. Lagadec C, Vlashi E, Della Donna L, Dekmezian C, Pajonk F. Radiation-Induced Reprogramming of Breast Cancer Cells. Stem Cells 2012; 30(5): 833–44.
16. Stewart-Ornstein J, Iwamoto Y, Miller MA, Prytyskach MA, Ferretti S, Holzer Ph, et al. p53 dynamics vary between tissues and are linked with radiation sensitivity. Nat Commun 2021;12(1): 898.
17. Mohamed HRH, Ibrahim MM, Diab A. Induction of oxidative DNA damage, cell cycle arrest and p53 mediated apoptosis by calcium titanate nanoparticles in MCF-7 breast cancer cells. Cancer Cell Int 2022; 22(1):355.
18. Santivasi WL, Xia F. Ionizing Radiation-Induced DNA Damage, Response, and Repair. Antioxid. Redox Signal 2014;21(2):251–9.
19. Liu P, Lu Z, Liu L, Li R, Liang Z, Shen M, et al. NOD-like receptor signaling in inflammation-associated cancers: From functions to targeted therapies. Phytomedicine. 2019;64:152925.
20. Wang F, Ge R, Cai Y, Zhao M, Fang Z, Li J, et al. Oxidative stress in ARDS: mechanisms and therapeutic potential. Front Pharmacol. 2025 26;16:1603287.
21. Jiao Y, Cao F, Liu H. Radiation-induced Cell Death and Its Mechanisms. Health Phys 2022;123(5):376–86.
22. Chen YJ, Luo SN, Dong L, Liu TT, Shen XZ, Zhang NP, et al. Interferon regulatory factor family influences tumor immunity and prognosis of patients

with colorectal cancer. J Transl Med. 2021 6;19(1):379.
23. 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): 37.
24. Zhou J, Chng WJ. Roles of thioredoxin binding protein (TXNIP) in oxidative stress, apoptosis and cancer. Mitochondrion 2013;13(3):163–9.
25. Ding R, Ou W, Chen C, Liu Y, Li H, Zhang X, Chai H, Ding X, Wang Q. Endoplasmic reticulum stress and oxidative stress contribute to neuronal pyroptosis caused by cerebral venous sinus thrombosis in rats: Involvement of TXNIP/peroxynitrite-NLRP3 inflammasome activation. Neurochem Int. 2020;141:104856.
26. Zhang F, Manna S, Pop LM, Chen ZJ, Fu YX, Hannan R. Type I Interferon Response in Radiation-Induced Anti-Tumor Immunity. Semin Radiat Oncol 2020;30(2): 129–38.
27. Yang Q, Ji H, Modarresi Chahardehi A. JAK/STAT pathway in myocardial infarction: Crossroads of immune signaling and cardiac remodeling. Mol Immunol 2025; 186: 206–17.
28. Sabaawy HE, Ryan BM, Khiabanian H, Pine SR. JAK/STAT of all trades: linking inflammation with cancer development, tumor progression and therapy resistance. Carcinogenesis. 2021;42(12):1411-19.
29. Sagkrioti E, Biz GM, Takan I, Asfa S, Nikitaki Z, Zanni V, Kars RH, Hellweg CE, Azzam EI, Logotheti S, et al. Radiation Type- and Dose-Specific Transcriptional Responses across Healthy and Diseased Mammalian Tissues. Antioxid. 2022; 11(11):2286.
30. Huang KF, Zhang GD, Huang YQ, Diao Y. Wogonin induces apoptosis and down-regulates survivin in human breast cancer MCF-7 cells by modulating PI3K-AKT pathway. Int Immunopharmacol. 2012;12(2):334-41.
31. Lu Y, Liu B, Liu Y, Yu X, Cheng G. Dual effects of active ERK in cancer: A potential target for enhancing radiosensitivity (Review). Oncol. Lett 2020;20(2): 993–1000.
32. Wang Y, Liu Z, Lv Y, Long J, Lu Y, Huang P. Mechanisms of radioresistance and radiosensitization strategies for Triple Negative Breast Cancer. Transl. Oncol 2025; 55:102351.
33. Busato F, Khouzai B. E, Mognato M. Biological Mechanisms to Reduce Radioresistance and Increase the Efficacy of Radiotherapy: State of the Art. Int J Mol Sci 2022;23(18):10211.
34. Zhao Y, Tan F, Zhao J, Zhou S, Luo Y, Gong C. Targeting the Enhanced Sensitivity of Radiotherapy in Cancer: Mechanisms, Applications, and Challenges. MedComm 2025;6: 70202.
35. Deng J, Pan T, Liu Z, McCarthy C, Vicencio JM, Cao C, et al. The role of TXNIP in cancer: a fine balance between redox, metabolic, and immunological tumor control. Br J Cancer 2023;129(12). 12:1877–92. d
36. Totten SP, Im YK, Cepeda Cañedo E, Najyb O, Nguyen A, Hébert S, et al. STAT1 potentiates oxidative stress revealing a targetable vulnerability that increases phenformin efficacy in breast cancer. Nat Commun. 2021 Jun 3;12(1):3299.
37. Rydenfelt M, Wongchenko M, Klinger B, Yan Y, Blüthgen N. The cancer cell proteome and transcriptome predict sensitivity to targeted and cytotoxic drugs. Life Sci. Alliance 2019;2(4):201900445.