Journal of North Khorasan University of Medical Sciences
No 70, Volume 18, Issue 2

Check for updates

Original Article

Bioinformatics Evaluation of the Association between LncRNA *Linc00162* Gene and the Expression Alterations of Genes Involved in the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Patients with Gastric Cancer

Seyed Ali Hosseini[1], Amir Ali Mokhtarzadeh[2*], Saeid Ghorbian[3*], Changiz Ahmadizadeh[1]

[1.] Department of Biology, Ahar Branch, Islamic Azad University, Ahar, Iran
[2.] Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3.] Department of Biology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran

***Corresponding authors:** Amir Ali Mokhtarzadeh, Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Email: ahad.mokhtarzadeh@gmail.com
Saeid Ghorbian, Department of Biology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran. Email: saeid.ghorbian@iau.ac.ir

DOI:10.66224/nkums.18.2.56

How to Cite this Article:
Hosseini SA, Mokhtarzadeh AA, Ghorbian S, Ahmadizadeh Ch. Bioinformatics Evaluation of the Association between LncRNA Linc00162 Gene and the Expression Alterations of Genes Involved in the PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway in Patients with Gastric Cancer. J North Khorasan Univ Med Sci. 2026;18(2): 56-66 DOI: 10.22034/nkums.18.2.56

Received: 11 November 2025
Accepted: 6 January 2026

Keywords:
Gastric Cancer
Linc00162
LncRNA
PI3K/AKT/mTOR

Abstract

Introduction: Gastric cancer is one of the most common malignancies of the gastrointestinal tract and is associated with a high mortality rate. Recent evidence suggests that LncRNAs play a key role in regulating gene expression and cancer progression. In this study, the role of LncRNA *PICSAR* (*LINC00162*) in modulating the expression of genes involved in the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway was investigated in patients with gastric cancer.

In this study, gene expression data were collected from the TCGA database and gastric cancer-related datasets. Differentially expressed genes (DEGs) were identified using the DESeq2 and edgeR packages in R software version 4.2.2. Venn analysis was performed to identify genes shared between DEGs and co-expressed genes identified by *PICSAR*. Next, functional analysis of the pathways was performed using the online tool Enrichr and the KEGG databases, and significant pathways were identified based on adjP values < 0.05.

Methods: Among 4640 differentially expressed genes and 988 co-expressed genes regulated by *PICSAR*, 163 common genes were identified. Pathway enrichment analysis revealed that the overlapping genes were enriched in multiple pathways, including PI3K/AKT/mTOR signaling, ECM-receptor interaction, and axon guidance. Also, ten key genes, including MMP7, KRT7, WNT10A, SEMA7A, and PMEPA1, showed the strongest correlation with PICSAR and the greatest expression changes in patients with gastric cancer.

Results: This study indicates that LncRNA *PICSAR* may play an important role in the development and progression of gastric cancer by regulating the expression of key genes in the PI3K/AKT/mTOR pathway and other pathways associated with cancer progression.

Conclusions: These findings indicate the high potential of *PICSAR* as a biomarker and therapeutic target for managing patients with gastric cancer.

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

Copyright *© 2026 The Author(s); Published by Journal of North Khorasan University of Medical Sciences. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی
دوره ۱۸، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۵

مقاله پژوهشی

ارزیابی بیوانفورماتیکی ارتباط بین ژن *LncRNA Linc00162* با تغییرات بیان ژن‌های درگیر در مسیر سیگنالی PI3K/AKT/mTOR در بیماران مبتلابه سرطان معده

سیدعلی حسینی[۱]، امیرعلی مختارزاده[۲*]، سعید قربیان[۳*]، چنگیز احمدی‌زاده[۱]

[۱] گروه بیولوژی، واحد اهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اهر، ایران
[۲] مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳] گروه بیولوژی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران

[*]**نویسنده مسئول:** امیرعلی مختارزاده، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ایمیل: ahad.mokhtarzadeh@gmail.com

سعید قربیان، گروه بیولوژی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران. ایمیل: saeid.ghorbian@iau.ac.ir

DOI:10.66224/nkums.18.2.56

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۱۶

واژگان کلیدی:
LncRNA
سرطان معده
Linc00162
PI3K/AKT/mTOR

چکیده

مقدمه: سرطان معده یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش است که با مرگ‌ومیر قابل‌توجهی همراه است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که lncRNAها، به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم بیان ژن، در پیشرفت سرطان نقش کلیدی ایفا می‌کنند. در این مطالعه، نقش lncRNA *PICSAR* (*LINC00162*) در تنظیم بیان ژن‌های مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR در سرطان معده بررسی شد.

روش کار: داده‌های بیان ژن از پایگاه TCGA و مجموعه داده‌های مرتبط با سرطان معده استخراج شد. ژن‌های با بیان متفاوت (DEGs) با استفاده از بسته‌های DESeq2 و edgeR در محیط نرم‌افزاری R شناسایی شدند. به‌منظور تعیین ژن‌های مشترک بین DEGs و ژن‌های هم‌بیان‌شده با PICSAR، تحلیل ون (Venn analysis) صورت گرفت. در ادامه، تحلیل بررسی عملکردی مسیرها با بهره‌گیری از ابزار آنلاین Enrichr و پایگاه داده KEGG انجام شد و مسیرهای معنادار براساس P<۰/۰۵ تعدیل‌شده شناسایی شدند.

یافته‌ها: از میان ۴۶۴۰ ژن با بیان متفاوت و ۹۸۸ ژن هم‌بیان‌شده با PICSAR، تعداد ۱۶۳ ژن مشترک شناسایی شدند. تحلیل غنی‌سازی مسیر نشان داد که ژن‌های هم‌پوشان در مسیرهای متعددی، ازجمله سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR، تعامل ECM-گیرنده و هدایت آکسونی، متمرکز شده‌اند. همچنین، ده ژن کلیدی، شامل *MMP7*، *KRT7*، *WNT10A*، *SEMA7A* و *PMEPA1*، بیشترین هم‌بستگی را با *PICSAR* و بیشترین تغییر بیان را در بیماران مبتلابه سرطان معده نشان دادند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که lncRNA *PICSAR* با تنظیم ژن‌های کلیدی در مسیر PI3K/AKT/mTOR و دیگر مسیرهای مرتبط با سرطان، نقش مهمی در پیشرفت سرطان معده ایفا می‌کند. این یافته‌ها بیانگر پتانسیل زیاد *PICSAR* به‌عنوان نشانگر زیستی و هدف درمانی در مدیریت سرطان معده هستند.

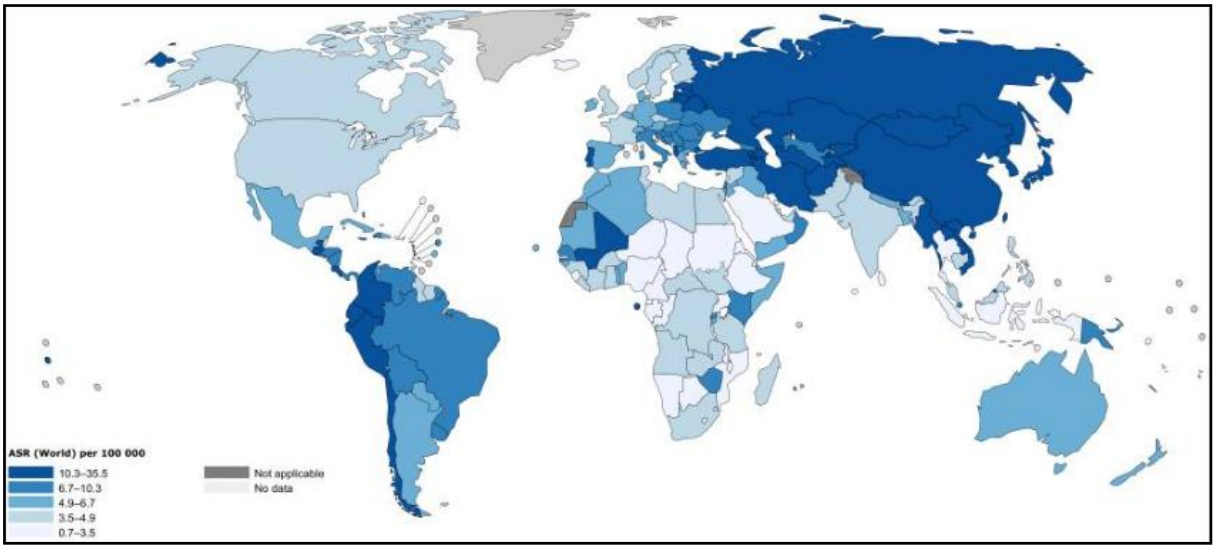
مقدمه

شیوع سرطان‌های دستگاه گوارش همچنان روبه‌افزایش است و این روند در میزان استانداردشدهٔ سنی بروز (Age Standardized Rate; ASR) در زمان تشخیص نیز مشاهده می‌شود. در سطح جهانی، تفاوت‌های قابل‌توجهی در بروز سرطان معده وجود دارد و بالاترین میزان شیوع آن در آمریکای جنوبی، آسیای شرقی و اروپای مرکزی و شرقی گزارش شده است [۱]. سرطان معده پنجمین سرطان شایع از نظر بروز و پنجمین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان است که میزان استانداردشده سنی بروز (ASR) آن در سال ۲۰۲۲، تعداد ۹/۲ در هر ۱۰۰.۰۰۰ نفر در سال است. به‌صورت مطلق، تخمین زده می‌شود که ۹۶۹.۰۰۰ مورد جدید سرطان معده (۴/۸ درصد از کل موارد سرطان) تشخیص داده شده و ۶۶۰.۰۰۰ مرگ ناشی از سرطان معده (۶/۸ درصد از کل مرگ‌ومیرهای ناشی از سرطان) در سال ۲۰۲۲ (شکل ۱) رخ داده است [۲].

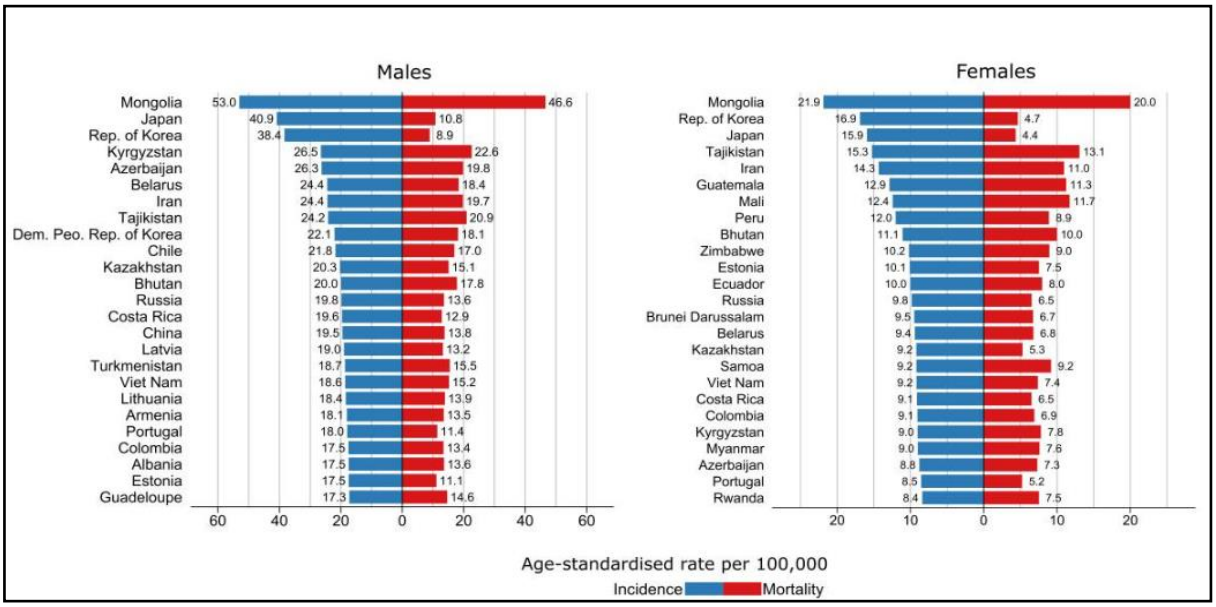
از بین ۲۵ کشور برتر جهان از نظر میزان بروز سرطان معده، ایران (میزان بروز سالانه سرطان معده در مردان، ۲۴/۴ در هر ۱۰۰.۰۰۰ نفر در سال؛ میزان بروز سالانه سرطان معده در زنان، ۱۴/۳ در هر

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

۱۰۰.۰۰۰ نفر در سال) شیوع بالای بیماری را در هر دو جنس مرد و زن دارد. الگوهای مشابهی در مرگ‌ومیر وابسته به بیماری مشاهده می‌شود، به‌طوری که میزان مرگ‌ومیر زیاد در کشورهایی با میزان بالای بروز سرطان معده مثل کشور ایران (شکل ۲) مشاهده می‌شود [۳]. سرطان معده در مراحل اولیه علائم بالینی معمولی ندارد و اکثر بیماران حتی در مراحل اولیه بدون علامت هستند. در سرطان معده، برخلاف لنفوم حاشیه‌ای معده از نوع MALT (Mucosa-Assisted Lymphoid Tissue)، علائم اولیه معمولاً غیراختصاصی هستند و شامل گاستریت یا زخم‌های پپتیک در اندوسکوپی هستند، درحالی‌که توده به‌ندرت دیده می‌شود و این موضوع تشخیص زودهنگام را دشوار می‌کند [۴]. در مراحل پیشرفتهٔ سرطان، به‌ویژه در مرحلهٔ چهار (Stage IV)، کنترل پیشرفت سرطان معده از طریق جراحی، شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی دشوار است و بیماران با پیش‌آگهی ضعیف، احتمال زیاد عود و کیفیت زندگی پایین دارند؛ به‌طوری که میزان بقای پنج‌ساله معمولاً تنها ۳۰ تا ۳۵ درصد گزارش شده است [۵، ۶].



شکل ۱. میزان بروز سرطان معده در سال ۲۰۲۲ براساس کشور [۲].



شکل ۲. میزان بروز و مرگ‌ومیر استانداردشده براساس سن (به‌ازای هر ۱۰۰.۰۰۰ نفر در سال) برای ۲۵ کشور با بالاترین میزان بروز سرطان معده (GLOBOCAN 2022).

مطابق شکل ۱، شرق آسیا و شرق اروپا بیشترین میزان شیوع استانداردشدهٔ سنی را دارند.

توالی RNAهای غیرکدکننده (ncRNAها، Non-coding RNA) مجموعه‌ای ناهمگن و بزرگ از مولکول‌های RNA عملکردی را تشکیل می‌دهند که از مکان‌های مختلف در سراسر ژنوم رونویسی می‌شوند. اگرچه ncRNAها به پروتئین ترجمه نمی‌شوند، در فرایندهای فیزیولوژیکی و تنظیم بیان ژن نقش مهمی ایفا می‌کنند. اهمیت ترانسکریپتوم غیرکدکننده با هم‌بستگی مستقیم بین نسبت ncRNAها در ژنوم موجودات زنده و پیچیدگی رشدی و تکاملی آن‌ها پشتیبانی می‌شود [۷]. رونوشت‌های طولانی‌تر از ۲۰۰ نوکلئوتید در

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

گروه RNAهای غیرکدکنندهٔ طویل (Long noncoding RNA; lncRNAs) طبقه‌بندی می‌شوند. تعداد کل آن‌ها، به‌دلیل روش‌های تشخیص حساس‌تر، در حال افزایش است و از مجموع تمام ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین بیشتر است. lncRNAها از طریق برهم‌کنش با پروتئین‌ها و عناصر تنظیمی ژنوم در فرایندهای حیاتی، ازجمله تمایز، تکثیر، مهاجرت، سیگنالینگ و مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی، نقش تنظیمی دارند [۸، ۹]. lncRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های کلیدی در مراحل مختلف بدخیمی در حال ظهور هستند و عملکردهای انکوژنی یا سرکوب‌کنندهٔ تومور آن‌ها در سرطان‌های مختلف نشان داده شده است [۱۰].

مطابق مطالعات تجربی مختلف، مولکول‌های lncRNA به‌عنوان یک RNA درون‌زای رقابتی یا ceRNA (competitive endogenous RNAs) عمل می‌کنند و برای تنظیم بیان ژن‌های هدف خاصی، با microRNAها (miRNAها) رقابت می‌کنند (شکل ۳) [۱۱]. LINC00162 با اسفنجی‌کردن miR-485-5p، که *PAQR4* را هدف قرار می‌دهد، تکثیر سلولی و فرایند آپوپتوز را تنظیم می‌کند. این برهم‌کنش در تکثیر سلولی و مرگ سلولی آپوپتوز تأثیر می‌گذارد که نشان‌دهندهٔ نقش بالقوهٔ LINC00162 در زیست‌شناسی سرطان است [۱۲]. شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد ارتباط مکانیکی بین بسیاری از بیماری‌های انسانی، ازجمله سرطان با اختلال در تنظیم lncRNA وجود دارد و مولکول‌های lncRNA را به اهداف درمانی بالقوه و نشانگرهای زیستی برای بیماری‌ها تبدیل می‌کند که ممکن است تشخیص و شناسایی اختلالات و بیماری‌های مختلف را تسهیل کند [۹].

LncRNA PICSAR (lncRNA مرتبط با کارسینوم سلول سنگ‌فرشی پوست مهار شده توسط p38) ابتدا در تحقیقات روی کارسینوم سلول سنگفرشی پوست (Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma; cSCC) یافت شد [۱۳]. PICSAR از طریق برهم‌کنش با مسیرهای سیگنالینگ مختلف، در فرایندهای پاتولوژیک مختلفی نقش دارد. این RNA با جذب microRNAهای خاص به‌عنوان یک RNA درون‌زای رقیب (Competing Endogenous RNA; ceRNA) عمل می‌کند و در نتیجه، در رفتارهای سلولی مانند تکثیر، مهاجرت و تهاجم تأثیر می‌گذارد. دخالت PICSAR در این مسیرها، پتانسیل آن را به‌عنوان هدف درمانی و نشانگر زیستی در بیماری‌هایی مانند سرطان و آرتریت روماتوئید برجسته می‌کند.

اخیراً، گزارش شده است که اسفنج miR-4701-5p توسط PICSAR، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سینوویوسیت‌های شبه‌فیبروبلاست را در مطالعه‌ای بر روی آرتریت روماتوئید افزایش داده است [۱۴]. LINC00162 با ریبونوکلئوپروتئین هسته‌ای ناهمگن کا (Heterogeneous Nuclear RiboNucleoProtein K; hnRNPK) تنظیم می‌شود. HnRNPK بیان LINC00162 را از طریق مسیر پروتئین کیناز فعال‌شده با میتوژن p38 افزایش می‌دهد. کاهش سطح hnRNPK یا LINC00162 به کاهش تکثیر سلولی، کاهش تشکیل کلونی و افزایش مرگ سلولی آپوپتوز منجر می‌شود. افزایش سطح hnRNPK یا LINC00162، یا مهار miR-485-5p، سلول‌ها را از آپوپتوز ناشی از اتوپوزید محافظت می‌کند [۱۵]. علاوه‌بر این، نشان داده شده است که lncRNA PICSAR از طریق تنظیم ERK1/2 رشد سلول‌های cSCC را تسهیل می‌کند [۱۶]. LINC00162 به‌عنوان نشانگر و مکانیسم برای حساسیت سلولی به aza-dC-5 با تعدیل فعالیت پیرایش HNRNPH1 (Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein H1) شناسایی شده است [۱۷].

در مطالعه‌ای، PICSAR با هدف قراردادن miR-588، نقش انکوژنیکی ایفا کرد و متعاقباً بیان EIF6 و فعال‌سازی PI3K/AKT/mTOR را در HCC (Hepatocellular Carcinoma) افزایش داد [۱۸]. وانگ و همکارانش تأثیر PICSAR را در حساسیت سلول‌های کارسینوم سلول سنگ‌فرشی پوست به سیس‌پلاتین بررسی کردند و نشان دادند که PICSAR، miR-485-5p را در سلول‌های کارسینوم سلول سنگ‌فرشی پوست مقاوم به سیس‌پلاتین اسفنجی کرده است که به بیان بیش از حد REV3L (Protein Reversionless 3-Like) و مقاومت سلول‌های سرطانی به سیس‌پلاتین منجر می‌شود و خاموش‌کردن lncRNA PICSAR با ترانسفکشن سلولی si-lnc-PICSAR، این پدیده را معکوس کرد؛ به‌طوری که سنجش CCK-8 (Cell Counting Kit-8) نشان داد که خاموش کردن lnc-PICSAR در سلول‌های A431/DDP و HSC-5/DDP در مقایسه با گروه si-NC باعث کاهش معنادار زیست‌پذیری سلول‌ها شد (بیش از ۴۰ درصد). علاوه‌بر این، سنجش CCK-8 نشان داد که IC50 سیس‌پلاتین در این سلول‌های ترانسفکت‌شده با si-lnc-PICSAR کاهش یافته است که نشان می‌دهد مهار lnc-PICSAR حساسیت این سلول‌ها را به DDP (Cisplatin) افزایش داده است [۱۹].

اخیراً، نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داده است که LINC00162 نقش انکوژنی دارد و مهار آن حساسیت سلول‌های B-CPAP (Human Papillary Thyroid Carcinoma Cell Line) را به سورافنیب افزایش می‌دهد. خاموش‌کردن LINC00162 علاوه‌بر مهار مهاجرت و توانایی تشکیل کلونی، بیان ژن‌های دخیل در مهاجرت و بنیادینگی را نیز کاهش داد. علاوه‌بر این، این مطالعه نقش خاموش‌کردن LINC00162 را در مهار پیشرفت سرطان تیروئید از طریق کاهش بیان ژن‌های *MAPK* (Mitogen-Activated Protein Kinase Gene)، *RAS* (Rat Sarcoma Gene) و *RAF* (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Gene) نشان داد [۲۰]. بنابراین، نقش lncRNA LINC00162 در بدخیمی‌های مختلفی، ازجمله سرطان پانکراس، کارسینوم هپاتوسلولار و سرطان مثانه، نشان داده شده است [۱۸، ۲۱، ۲۲].

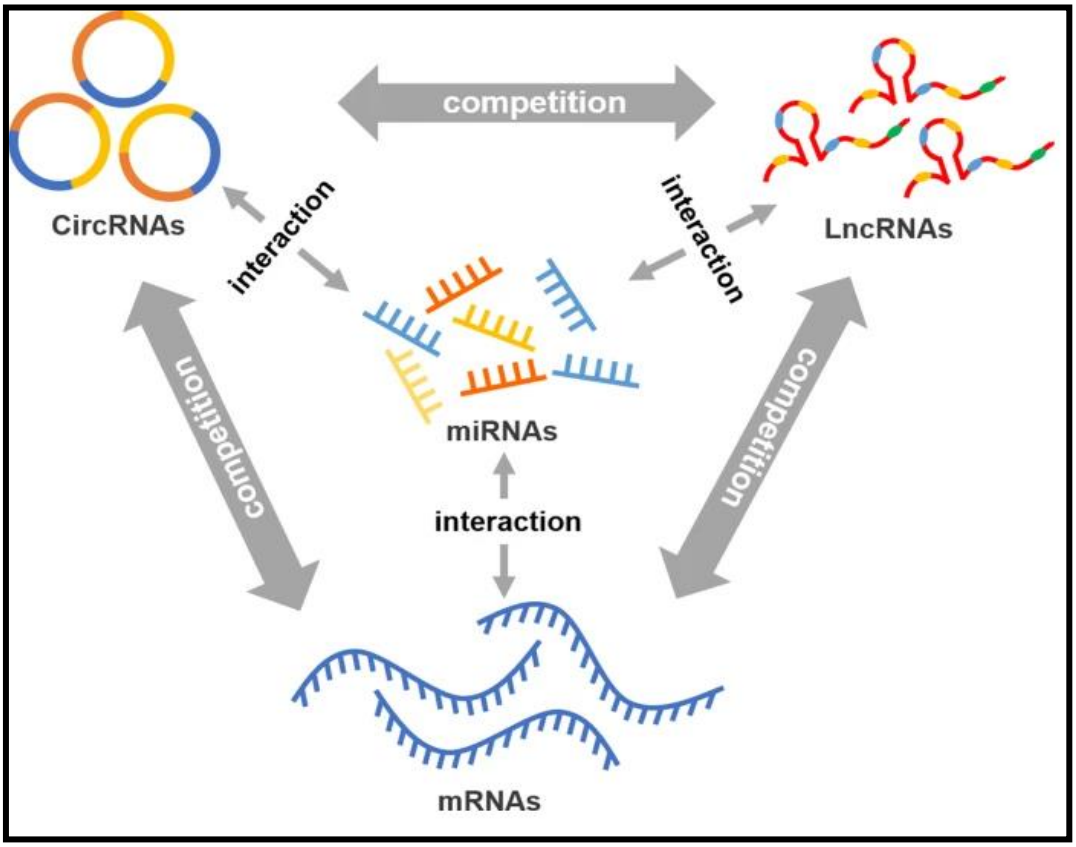
مسیر PI3K/AKT/mTOR آبشار سیگنالینگ حیاتی است که در تنظیم فرایندهای مختلف سلولی، ازجمله تکثیر، مهاجرت، تهاجم و آپوپتوز نقش دارد. مشخص شده است که RNAهای غیر کدکنندهٔ بلند (lncRNAs) این مسیر را تعدیل می‌کنند و در پیشرفت سرطان و دیگر بیماری‌ها تأثیر می‌گذارند. مطالعات متعددی نقش lncRNAهای مختلف را در فعال یا مهارکردن مسیر PI3K/AKT/mTOR در انواع مختلف سرطان برجسته کرده‌اند [۲۳]. در مطالعه‌ای تجربی، LncRNA TP53TG1 به‌عنوان مهارکنندهٔ تومور در سلول‌های سرطانی گاستریک، به بهبود پیش‌آگهی، قطر تومور، تمایز، دسته‌های TNM و متاستاز غدد لنفاوی منجر شد که با مهار تکثیر سلولی، متاستاز، پیشرفت چرخهٔ سلولی و تحریک آپوپتوز سلولی همراه بود

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

[۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر، LncRNA PTENP1 در سلول‌های سرطانی کبد نقش مهارکنندگی تومور را ایفا کرد که باعث تعدیل فعالیت مسیر سیگنالینگ PI3K از طریق مکانیسم‌های مختلف شد [۲۵].

PICSAR و مسیر PI3K/AKT/mTOR در زمینهٔ زیست‌شناسی سرطان، به‌ویژه در کارسینوم هپاتوسلولار (HCC)، به‌طور پیچیده‌ای با یکدیگر مرتبط هستند. PICSAR به‌عنوان LincRNA (Long Intergenic Non-Coding RNA) انکوژنیک عمل می‌کند که با تعدیل مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR، تومورزایی را تقویت می‌کند. برهم‌کنش بین PICSAR و این مسیر، اهداف درمانی بالقوه برای درمان سرطان را برجسته می‌کند [۱۸]. درحالی‌که PICSAR در درجهٔ اول با فعالیت‌های انکوژنیک مرتبط است، چشم‌انداز وسیع‌تر تحقیقات lncRNA نشان می‌دهد که این مولکول‌ها می‌توانند بسته به بافت سلولی و مسیرهای خاصی که با آن‌ها تعامل دارند، نقش‌های متنوعی ایفا کنند.

اگرچه مطالعات متعددی دربارهٔ lncRNAها انجام شده است، کارکردهای بیولوژیک و پاتولوژیک بسیاری از آن‌ها همچنان ناشناخته باقی مانده است. در این مطالعهٔ بیوانفورماتیکی، هدف ما شناسایی نقش lncRNA PICSAR (LINC00162) در سرطان معده و بررسی تغییرات بیان ژن‌های درگیر در مسیر سیگنالی PI3K/AKT/mTOR و دیگر مسیرهای مرتبط با پیشرفت سرطان در بیماران مبتلابه سرطان معده است.



شکل ۳. مروری بر فرضیهٔ ceRNA

روش کار

جمع‌آوری و پردازش داده‌های بیان ژن

به‌منظور شناسایی ژن‌های با بیان متفاوت (Differentially Expressed Genes; DEGs)، داده‌های بیان ژن مربوط به سرطان معده از پایگاه داده The Cancer Genome Atlas (TCGA) استخراج شد. همچنین، داده‌های مربوط به بیان lncRNA PICSAR (LINC00162) از همان پایگاه دریافت شد. داده‌های بیان ژن، که به‌صورت raw count بودند، پس از انجام مراحل پیش‌پردازش و نرمال‌سازی، با استفاده از بسته‌های آماری DESeq2 و edgeR در محیط نرم‌افزاری R (نسخهٔ ۴.۲.۲) تحلیل شدند. معیار شناسایی ژن‌های با بیان افتراقی به‌گونه‌ای تعریف شد که تنها ژن‌هایی با مقدار $|\log_2$ (Fold Change)$|$ برابر یا بزرگ‌تر از ۱ و مقدار P تعدیل‌شده (adjusted P-value) کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان ژن‌های با بیان متفاوت در نظر گرفته شوند. تصحیح مقادیر P با استفاده از روش Benjamini–Hochberg به‌منظور کنترل نرخ خطای کشف کاذب (False Discovery Rate; FDR) انجام شد. شایان ذکر است که در این مطالعه، مقادیر TPM (Transcripts Per Million) یا FPKM (Fragments Per Kilobase Million) صرفاً برای اهداف توصیفی استفاده شدند و مبنای تحلیل‌های آماری قرار نگرفتند.

تجزیه‌وتحلیل ژن‌های مشترک (Venn Analysis)

برای شناسایی ژن‌های مشترک بین DEGs و ژن‌های هم‌بیان‌شده

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

با PICSAR، تحلیل ون (Venn analysis) انجام شد. برای ترسیم دیاگرام ون و نمایش میزان هم‌پوشانی ژن‌ها، از بستهٔ VennDiagram در نرم‌افزار R استفاده شد.

تحلیل و بررسی مسیرهای عملکردی (Pathway Enrichment Analysis)

برای بررسی نقش بیولوژیکی ژن‌های هم‌پوشان، تحلیل غنی‌سازی مسیر با استفاده از ابزار آنلاین Enrichr و پایگاه‌های Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) انجام شد. برای شناسایی مسیرهای معنادار از آزمون فوق‌هندسی (Hypergeometric test) استفاده شد و مقادیر P با روش Benjamini–Hochberg تعدیل شدند. مسیرهایی با مقدار adjP<۰/۰۵ به‌عنوان مسیرهای معنادار در نظر گرفته شدند. تحلیل غنی‌سازی مسیرهای عملکردی با استفاده از پایگاه دادهٔ KEGG انجام شد. معناداری مسیرهای غنی‌شده براساس مقدار P تعدیل‌شده (adjusted p-value) محاسبه شد که با روش Benjamini–Hochberg برای کنترل نرخ خطای کشف کاذب تصحیح شده بود. مسیرهایی با مقدار adjusted P-value کمتر از ۰/۰۵ به‌عنوان مسیرهای معنادار در نظر گرفته شدند.

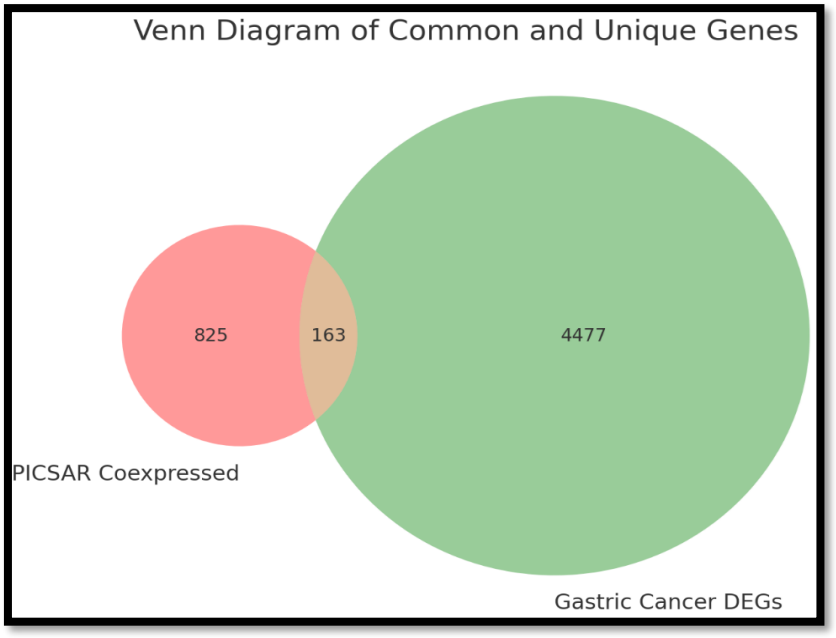
یافته‌ها

آمار توصیفی ژن‌های با بیان متفاوت (DEGs)

در مجموع، ۴۶۴۰ ژن با بیان متفاوت (DEGs) از نمونه‌های سرطان معده و ۹۸۸ ژن هم‌بیان‌شده با lncRNA PICSAR شناسایی شدند. از این میان، ۱۶۳ ژن مشترک بودند که نشان‌دهندهٔ نقش بالقوهٔ PICSAR در تنظیم بیان ژن‌های دخیل در سرطان معده است (شکل ۴، جدول ۱).

جدول ۱. خلاصه‌ای از دسته‌های ژنی در مطالعه

Category	Count
Total DEGs in Gastric Cancer	4640
PICSAR Coexpressed Genes	988
Common Genes	163
Unique DEGs	4477
Unique PICSAR Coexpressed Genes	825



شکل ۴. دیاگرام ون از ژن‌های مشترک و منحصربه‌فرد

- **تحلیل ون (Venn Analysis) از هم‌پوشانی ژن‌ها**

دیاگرام ون (شکل ۴) برای تجسم هم‌پوشانی بین DEGهای سرطان معده و ژن‌های هم‌بیان‌شده پایین دستی PICSAR ساخته شد. از میان ۹۸۸ ژن مرتبط با PICSAR، تعداد ۱۶۳ ژن با DEGs سرطان معده هم‌پوشانی داشتند. در مقابل، ۸۲۵ ژن منحصر به هم‌بیانی با PICSAR و ۴۴۷۷ ژن تنها در مجموعهٔ DEGs مشاهده شدند. این ۱۴۸ ژن افزایش‌یافته حاصل هم‌پوشانی ژن‌های دارای بیان متفاوت (DEGs) و ژن‌های هم‌بیان با PICSAR بودند. در مجموع، ۱۶۳ ژن مشترک شناسایی شدند که از این تعداد، ۱۴۸ ژن دارای افزایش بیان و ۱۶ ژن دارای کاهش بیان در نمونه‌های توموری در مقایسه با نمونه‌های طبیعی بودند.

بیان و اهمیت ژن‌های مشترک

از میان ۱۶۳ ژن هم‌پوشان، تمامی موارد براساس مقادیر P تعدیل‌شده با روش Benjamini–Hochberg از نظر بیان افتراقی ارزیابی شدند. در این تحلیل، به‌دلیل وجود رونوشت‌های تکراری، در

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

مجموع ۱۶۴ ورودی آماری با آستانهٔ معناداری adjP<۰/۰۵ شناسایی شدند. بررسی نتایج نشان داد که ۱۴۸ ژن در بافت‌های توموری در مقایسه با نمونه‌های طبیعی دچار افزایش بیان بوده‌اند که از مهم‌ترین ژن‌های مرکزی (Hub genes) با افزایش بیان می‌توان به *KRT7*، *PMEPA1* و ... (جدول ۲) اشاره کرد، درحالی‌که ۱۶ ژن مثل *CHST3* کاهش بیان نشان دادند. این الگو بیانگر روند افزایش فعالیت رونویسی در میان ژن‌های مرتبط با PICSAR در سرطان معده است.

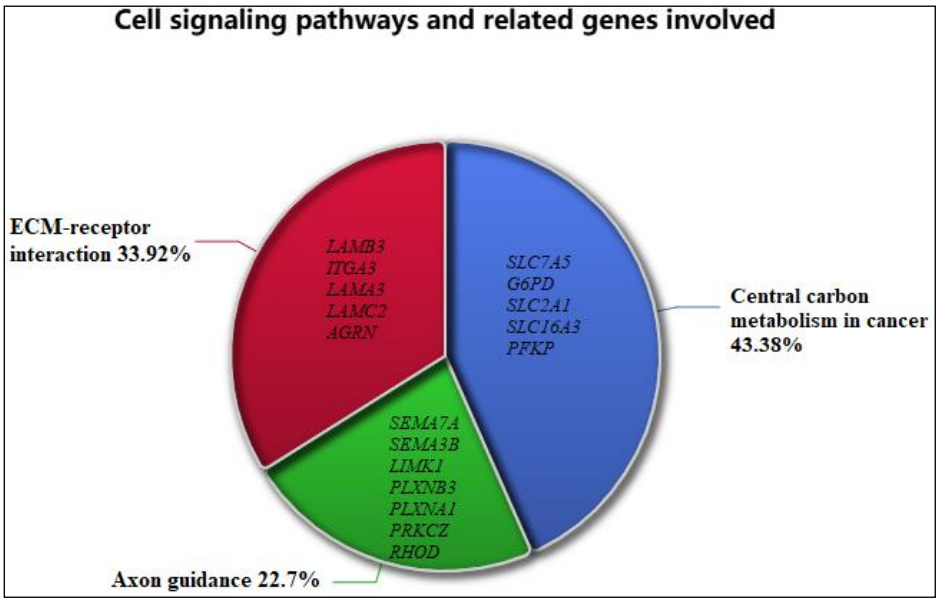
غنی‌سازی ژن‌های مشترک در مسیرهای سیگنالینگ کلیدی

تحلیل غنی‌سازی مسیر (Pathway enrichment) روی ژن‌های هم‌پوشان نشان داد که این ژن‌ها در چندین مسیر سیگنالینگ مرتبط با سرطان معده به‌طور معناداری غنی‌سازی شده‌اند. مسیرهای برتر در جدول ۳ ارائه شده‌اند. سطح معناداری براساس adjP<۰/۰۵ و آزمون فوق‌هندسی با اصلاح چندگانه محاسبه شد. همچنین، در شکل ۵ با نمودار دایره‌ای (Pie chart)، نسبت درصدی ژن‌های دخیل در هر مسیر سیگنالینگ سلولی با نسبت ۴۳/۳۸ درصد برای مسیر Central carbon metabolism در سرطان و ۲۲/۷ درصد برای مسیر Axon guidance و ۳۳/۹۲ درصد برای مسیر ECM-receptor interaction ارائه شده‌اند. علاوه‌بر مسیرهای گزارش‌شده، بررسی دقیق ژن‌های هم‌پوشان نشان داد که تعدادی از این ژن‌ها به‌صورت مستقیم یا غیرمستقیم با مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR در ارتباط هستند. اگرچه ژن‌های هسته‌ای این مسیر، نظیر *PIK3CA*، *AKT1/2* و *MTOR*، در میان ژن‌های برتر مشاهده نشدند، ژن‌هایی مانند *PMEPA1*، *WNT10A*، *MMP7*، *SEMA7A* و *RHOD*، که در این مطالعه افزایش بیان قابل‌توجهی داشتند، از طریق تنظیم PTEN، برهم‌کنش با ECM، فعال‌سازی Integrin/FAK و cross-talk با مسیر Wnt، به فعال‌سازی عملکردی پایدار مسیر PI3K/AKT/mTOR منجر می‌شوند.

مسیر PI3K/AKT/mTOR معمولاً نه‌تنها از طریق تغییر بیان مستقیم اجزای مرکزی آن، بلکه از طریق شبکه‌ای از تنظیم‌کننده‌های بالادستی و مسیرهای متقاطع فعال می‌شود. در مطالعهٔ حاضر، افزایش بیان ژن‌هایی نظیر *PMEPA1* (مهارکنندهٔ PTEN)، *WNT10A* (دارای cross-talk با PI3K/AKT)، *MMP7* و *SEMA7A* (مرتبط با بازسازی ECM و فعال‌سازی سیگنالینگ وابسته به Integrin) نشان می‌دهد که lncRNA PICSAR می‌تواند از طریق تنظیم غیرمستقیم این ژن‌ها موجب فعال‌سازی پایدار مسیر PI3K/AKT/mTOR در سرطان معده شود. این الگو با مطالعات پیشین، که نقش PICSAR را در فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT/mTOR در HCC گزارش کرده‌اند، هم‌خوانی دارد [۱۸].

جدول ۲. ده ژن هدف با بالاترین هم‌پستگی با PICSAR در سرطان معده

Pathway	Genes Involved	Adjusted P-value	Odds Ratio
Central carbon metabolism in cancer	*SLC7A5, G6PD, SLC2A1, SLC16A3, PFKP*	0.0412	9.63
Axon guidance	*SEMA7A, SEMA3B, LIMK1, PLXNB3, PLXNA1, PRKCZ, RHOD*	0.0412	5.04
ECM-receptor interaction	*LAMB3, ITGA3, LAMA3, LAMC2, AGRN*	0.0412	7.53



شکل ۵. نمودار پای از نسبت درصدهای هر مسیر سیگنالینگ سلولی مربوطه به‌همراه ژن‌های درگیر

بینش‌های چندمتغیره (Multivariable Insights) از تحلیل مسیر

باوجود آنکه به‌دلیل محدودیت‌های داده‌ای، استفاده از مدل‌های رگرسیونی در این بخش امکان‌پذیر نبود، تحلیل غنی‌سازی مسیر توانست بینش‌های ارزشمندی دربارهٔ شبکه‌های بیولوژیکی مرتبط با PICSAR در سرطان معده ارائه کند. نتایج نشان داد که برخی مسیرهای سیگنالینگ به‌طور معناداری بیش از حد بازنمایی شده‌اند که می‌تواند بیانگر نقش کلیدی این lncRNA در فرایندهای سرطان‌زایی

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

باشد. برای شناسایی ژن‌های هدف اصلی PICSAR، داده‌های مربوط به ژن‌های با بیان متفاوت (DEGs) در سرطان معده با ژن‌های هم‌بیان‌شده با PICSAR به‌صورت متقاطع بررسی شد. هدف این تحلیل، شناسایی ژن‌هایی بود که هم در بافت‌های توموری به‌طور معناداری دچار اختلال در بیان شده بودند و هم هم‌بستگی بالایی با PICSAR نشان می‌دادند.

براساس نتایج، ده ژن برتر که بالاترین هم‌بستگی را با PICSAR داشتند (براساس ضریب هم‌بستگی پیرسون، PCC) و به‌طور هم‌زمان در سرطان معده دچار تغییر بیان معنادار بودند، شناسایی شدند. این ژن‌ها شامل *CDA*، *UCA1*، *RP11-350J20.12*، *KRT7*، *PMEPA1*، *RHOD*، *SEMA7A*، *MMP7*، *CHST3* و *WNT10A* هستند که مشخصات آماری آن‌ها در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن‌های درگیر مرتبط با این مسیرها و ارتباط آن‌ها با PICSAR در سرطان معده

Gene Symbol	PCC (Pearson Correlation Coefficient)	Log_2(Fold Change)	Adjusted P-value	Expression
CDA	0.65	+1.825	3.21×10^{-17}	Upregulated
UCA1	0.59	+1.723	2.42×10^{-25}	Upregulated
RP11-350J20.12	0.52	+1.344	3.76×10^{-17}	Upregulated
KRT7	0.48	+3.291	4.24×10^{-27}	Upregulated
PMEPA1	0.44	+3.137	1.74×10^{-70}	Upregulated
RHOD	0.43	+1.058	6.77×10^{-9}	Upregulated
SEMA7A	0.42	+1.243	4.93×10^{-21}	Upregulated
MMP7	0.41	+4.493	1.01×10^{-52}	Upregulated
CHST3	0.40	–1.268	8.11×10^{-18}	downregulated
WNT10A	0.39	+1.198	4.76×10^{-19}	Upregulated

بحث

سرطان معده (GC) شایع‌ترین بدخیمی دستگاه گوارش است که همچنان با میزان بالای عود و مرگ‌ومیر همراه است [۲۶]. شواهد گسترده نشان می‌دهد که lncRNAها با مکانیسم‌هایی همچون تنظیم مسیرهای سیگنالینگ انکوژنیک، مهار آپوپتوز، القای اتوفاژی، تعدیل سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells; CSCs) و ارتقای Epithelial–mesenchymal transition (EMT)، در مقاومت دارویی و پیشرفت سرطان معده نقش مهمی ایفا می‌کنند. برخی از lncRNAها همچنین به‌عنوان نشانگرهای زیستی تشخیصی و پیش‌آگهی‌دهنده و اهداف درمانی بالقوه مطرح شده‌اند [۲۷]. مطالعات متعدد نقش lncRNA PICSAR را در سرطان‌های مختلف، ازجمله سرطان پانکراس (PC) [۲۸]، اختلالات نورونی [۲۹]، آرتریت روماتوئید (RA) [۱۴]، سرطان معده (GC) [۱۷]، سرطان تیروئید (TC) [۳۰] و کارسینوم سلول سنگ‌فرشی پوست (cSCCs) [۱۶] برجسته کرده‌اند.

تحلیل داده‌های RNA نشان داد که LINC00162 هدف Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNPK) است و این پروتئین از طریق مسیر p38 MAPK بیان آن را به‌طور مثبت تنظیم می‌کند. کاهش سطح hnRNPK یا LINC00162 به افت تکثیر و کلون‌سازی سلول‌ها و افزایش آپوپتوز منجر می‌شود. مسیر p38 MAPK آبشار سیگنالینگ حیاتی است که در پاسخ‌های سلولی به استرس‌های مختلف و محرک‌های التهابی دخیل است. پس از فعال‌شدن، پروتئین‌های p38 MAPK انواع اهداف پایین‌دستی، از جمله فاکتورهای رونویسی، را فسفریله می‌کنند که به تغییر در بیان ژن منجر می‌شود. عوامل متعددی، مانند کینازهای بالادستی، محرک‌های استرس، فاکتورهای رشد، پروتئین‌های داربستی، فسفاتازها و hnRNPK، می‌توانند در فعالیت مسیر p38 MAPK تأثیر بگذارند که نشان‌دهندهٔ نقش p38 در تنظیم بیان lncRNA خاص مرتبط با تکثیر و آپوپتوز سلولی است [۱۲، ۳۱]. در مطالعهٔ حاضر، از میان ۴۶۴۰ ژن دارای تفاوت بیانی معنادار (DEGs) و ۹۸۸ ژن هم‌بیان‌شده با PICSAR، تعداد ۱۶۳ ژن مشترک شناسایی شدند. به‌دلیل وجود رونوشت‌های تکراری، در مجموع ۱۶۴ ورودی آماری واجد معناداری (adjP<۰/۰۵) بودند و روند غالب آن‌ها افزایش بیان بود. تحلیل غنی‌سازی نشان داد که این ژن‌ها به‌طور معناداری در مسیرهای متابولیسم مرکزی سرطان، برهم‌کنش Extracellular matrix (ECM) و هدایت آکسون مشارکت دارند. اگرچه شواهد مستقیم دربارهٔ نقش PICSAR در سرطان معده محدود است، یافته‌های ما و گزارش‌های موجود نشان می‌دهند که این lncRNA ممکن است با تعدیل مسیر PI3K/AKT/mTOR و مسیرهای مرتبط، در پیشرفت سرطان معده نیز نقش داشته باشد [۳۲، ۳۳]. برای نمونه، مطالعهٔ Piipponen و همکاران نشان داد که p38 MAPK بیان PICSAR را در cSCC به‌طور منفی تنظیم می‌کند [۱۶]. همچنین، شواهد دیگر نشان دادند که خاموش‌سازی LINC00162 بیان *RAPGEFL1* (Rap Guanine Nucleotide Exchange Factor Like 1 gene) را کاهش می‌دهد و از این طریق به فعال‌سازی RAS و مهار مسیر MAPK منجر می‌شود [۳۴، ۳۵]. در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که مهار LINC00162 می‌تواند حساسیت سلول‌ها را به سورافنیب افزایش دهد و آثار تنظیمی آن را بر مسیر MAPK تقویت کند [۲۰].

اگرچه شواهد مستقیم دربارهٔ تنظیم‌کننده‌های رونویسی PICSAR در سرطان معده محدود است، مطالعات موجود بیانگر نقش احتمالی فاکتورهایی مانند MYC، برهم‌کنش با miRNAهای خاص (مانند miR-588 و miR-4701-5p) و تغییرات اپی‌ژنتیکی در کنترل بیان آن هستند. ازآنجاکه شبکه‌های MYC–lncRNA در بسیاری از سرطان‌ها حیاتی‌اند و lncRNAها می‌توانند بیان MYC را در سطوح رونویسی و پسارونویسی تغییر دهند [۲۲]، بررسی دقیق این مکانیسم‌ها در سرطان معده ضروری است. *MYC* نوعی انکوژن تقویت رشد و تکثیر سلولی در سرطان است که فعال‌سازی رونویسی ژن‌های دخیل در تنظیم چرخهٔ سلولی، متابولیسم و آپوپتوز را ممکن می‌کند و معمولاً در سرطان معده (GC) بیش از حد بیان می‌شود [۳۶]. نقش *MYC* در تنظیم میکروRNAها و دیگر RNAهای غیرکدکننده در سرطان معده نشان‌دهندهٔ یک مسیر تنظیمی غیرمستقیم احتمالی است که می‌تواند

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

شامل PICSAR باشد [۳۷].

با توجه به محدودیت در دسترسی به اطلاعات بالینی جامع و کوواریبت‌های مهم، نظیر مرحلهٔ تومور، وضعیت درمان و آثار batch، استفاده از مدل‌های رگرسیونی چندمتغیره در این مطالعه امکان‌پذیر نبود. در عوض، تحلیل غنی‌سازی مسیر به‌عنوان رویکردی جایگزین به کار گرفته شد که با بررسی الگوهای هماهنگ تغییر بیان ژن‌ها، امکان شناسایی مسیرهای بیولوژیکی و شبکه‌های مولکولی مرتبط با PICSAR در سرطان معده را فراهم کرد. از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به انجام‌ندادن تحلیل‌های شبکه‌ای و ماژول‌بندی ژن‌ها، مانند WGCNA یا خوشه‌بندی سلسله‌مراتبی، اشاره کرد که می‌توانست ساختارهای ماژولار و روابط عملکردی دقیق‌تری میان ژن‌های مشترک مرتبط با PICSAR را آشکار کند. انجام چنین تحلیل‌هایی می‌تواند به‌عنوان مسیر تحقیقاتی ارزشمند در مطالعات آینده مدنظر قرار گیرد. استفاده از روش‌های تصویری پیشرفته مانند Cnet plot به‌منظور نمایش شبکه‌ای ارتباط بین ژن‌ها و مسیرهای عملکردی می‌تواند در مطالعات آینده به درک عمیق‌تری از سازوکارهای مولکولی مرتبط با PICSAR منجر شود.

نتیجه‌گیری

جمع‌بندی نتایج نشان می‌دهد که PICSAR عمدتاً از طریق مسیرهای TGF-β1/Smad و PI3K/AKT/mTOR در پیشرفت سرطان معده تأثیرگذار است [۳۸-۴۰]. TGF-β1 پروتئین سیگنال‌دهندهٔ ژن (SMAD4) *DPC4*، یک ژن سرکوب‌کنندهٔ تومور، است. پروتئین‌های Smad4، که تأثیر مهمی در وقوع، توسعه و متاستاز تومورهای بدخیم دارند، از افکتورهای حیاتی در مسیر سیگنال‌دهی TGF-β در پایین‌دست هستند [۴۱]. مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR از طریق مکانیسم‌های مختلفی، ازجمله مهار آپوپتوز، القای مقاومت دارویی، متاستاز و رگ‌زایی، پیشرفت تومور را در سرطان معده افزایش می‌دهد. PI3K توسط گیرنده‌های تیروزین کینازی (RTK) و گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین G(GPCR) در پاسخ به محرک‌های مختلف، ازجمله انسولین، EGF، گلوکز، FGF و VEGF فعال می‌شود [۴۲، ۴۳]. این برهم‌کنش‌ها رشد تومور، بازسازی ECM و مقاومت به شیمی‌درمانی را تسهیل می‌کنند. اگرچه برای تأیید این مکانیسم‌ها در سرطان معده به شواهد بیشتری نیاز است، مطالعات موجود PICSAR را به‌عنوان یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی آبشارهای سیگنالینگ سرطان‌زا معرفی می‌کنند.

در نهایت، ژن‌هایی مانند *KRT7*، *MMP7*، *WNT10A*، *SEMA7A* و *RHOD* بیشترین هم‌بستگی را با *PICSAR* نشان دادند، اما برای اثبات نقش عملکردی آن‌ها در سرطان معده به پژوهش‌های تجربی بیشتری نیاز است. این ژن‌ها علاوه‌بر هم‌بستگی بالا با *PICSAR*، در بافت‌های توموری نیز به‌طور قابل توجهی بیش‌بیان شده‌اند که نشان‌دهندهٔ نقش محوری آن‌ها در رشد تومور، تهاجم و احتمالاً تعدیل ایمنی است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از گروه بیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و مرکز محترم تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز قدردانی می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

مطالعهٔ حاضر از کمیتهٔ اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز کد اخلاق با شناسهٔ IR.TBZMED.VCR.REC.1403.286 را دریافت کرده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

سیدعلی حسینی: جمع‌آوری داده‌ها، تحلیل داده‌ها و نگارش پیش‌نویس مقاله؛ امیرعلی مختارزاده: طراحی مطالعه، نظارت علمی و بازنگری مقاله؛ سعید قربیان: تحلیل داده‌ها و بازنگری مقاله؛ چنگیز احمدی‌زاده: تفسیر نتایج و بازنگری مقاله.

حمایت مالی

مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره گرنت ۷۴۹۹۲ از این پژوهش حمایت مالی کرده است.

References

1. Burz C, Pop V, Silaghi C, Lupan I, Samasca G. Prognosis and Treatment of Gastric Cancer: A 2024 Update. Cancers. 2024;16(9):1708. [DOI: 10.3390/cancers16091708] [PMID: 38730659]
2. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-263. [DOI: 10.3322/caac.21834] [PMID: 38572751]
3. Inoue M. Epidemiology of Gastric Cancer—Changing Trends and Global Disparities. Cancers. 2024;16(17):2948. [DOI: 10.3390/cancers16172948] [PMID: 39272806]
4. Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, Thieblemont C, Raderer M, Ladetto M. Gastric Marginal Zone Lymphoma of MALT Type: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. Ann Oncol. 2013;24(Suppl 6):vi144-8. [DOI: 10.1093/annonc/mdt343] [PMID: 24078657]
5. Salnikov MY, Wang E, Christensen E, Prusinkiewicz MA, Shooshtari P, Mymryk JS. The EBV Gastric Cancer Resource (EBV-GCR): A Suite of Tools for Investigating EBV-Associated Human Gastric Carcinogenesis. Viruses. 2023;15(4):853. [DOI: 10.3390/v15040853] [PMID: 37112833]
6. Nie SF, Wang CY, Li L, Yang C, Zhu ZM, Fei JD. Tumor Recurrence and Survival Prognosis in Patients with Advanced Gastric Cancer after Radical Resection with Radiotherapy and Chemotherapy. World J Gastrointest Surg. 2024;16(6):1660-9. [DOI: 10.4240/wjgs.v16.i6.1660] [PMID: 38983352]
7. Taft RJ, Pheasant M, Mattick JS. The Relationship between Non-Protein-Coding DNA and Eukaryotic Complexity. Bioessays. 2007;29(3):288-99. [DOI: 10.1002/bies.20544] [PMID: 17295292]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

8. Kazimierczyk M, Kasprowicz MK, Kasprzyk ME, Wrzesinski J. Human Long Noncoding RNA Interactome: Detection, Characterization and Function. Int J Mol Sci. 2020;21(3):1027. [DOI: 10.3390/ijms21031027] [PMID: 32033158]
9. Fernandes JCR, Acuña SM, Aoki JI, Floeter-Winter LM, Muxel SM. Long Non-Coding RNAs in the Regulation of Gene Expression: Physiology and Disease. Noncoding RNA. 2019;5(1):17. [DOI: 10.3390/ncrna5010017] [PMID: 30781588]
10. Nandwani A, Rathore S, Datta M. LncRNAs in Cancer: Regulatory and Therapeutic Implications. Cancer Lett. 2021;501:162-171. [DOI: 10.1016/j.canlet.2020.11.048] [PMID: 33359709]
11. Thomson DW, Dinger ME. Endogenous Microrna Sponges: Evidence and Controversy. Nat Rev Genet. 2016;17(5):272-83. [DOI: 10.1038/nrg.2016.20] [PMID: 27040487]
12. Lee WJ, Ji H, Jeong SD, Pandey PR, Gorospe M, Kim HH. LINC00162 Regulates Cell Proliferation and Apoptosis by Sponging PAQR4-Targeting miR-485-5p. J Cell Physiol. 2022;237(7):2943-60. [DOI: 10.1002/jcp.30758] [PMID: 35491694]
13. Luo Y, Morgan SL, Wang KC. PICSAR: Long Noncoding RNA in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. J Invest Dermatol. 2016;136(8):1541-2. [DOI: 10.1016/j.jid.2016.04.013] [PMID: 27450499]
14. Bi X, Guo XH, Mo BY, Wang ML, Luo XQ, Chen YX, et al. LncRNA PICSAR Promotes Cell Proliferation, Migration and Invasion of Fibroblast-Like Synoviocytes by Sponging MiRNA-4701-5p in Rheumatoid Arthritis. EBioMedicine. 2019;50:408-420. [DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.11.024] [PMID: 31791845]
15. Lee WJ, Ji H, Jeong SD, Pandey PR, Gorospe M, Kim HH. LINC00162 Regulates Cell Proliferation and Apoptosis by Sponging PAQR4-Targeting miR-485-5p. J Cell Physiol. 2022;237(7):2943-60. [DOI: 10.1002/jcp.30758] [PMID: 35491694]
16. Piipponen M, Nissinen L, Farshchian M, Riihilä P, Kivisaari A, Kallajoki M, et al. Long Noncoding RNA PICSAR Promotes Growth of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma by Regulating ERK1/2 Activity. J Invest Dermatol. 2016;136(8):1701-10. [DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.028] [PMID: 27049681]
17. Zong L, Hattori N, Yasukawa Y, Kimura K, Mori A, Seto Y, et al. LINC00162 Confers Sensitivity to 5-Aza-2′-Deoxycytidine via Modulation of an RNA Splicing Protein, HNRNPH1. Oncogene. 2019;38(26):5281-93. [DOI: 10.1038/s41388-019-0792-8] [PMID: 30914798]
18. Liu Z, Mo H, Sun L, Wang L, Chen T, Yao B, et al. Long Noncoding RNA PICSAR/miR-588/EIF6 Axis Regulates Tumorigenesis of Hepatocellular Carcinoma by Activating PI3K/AKT/mTOR Signaling Pathway. Cancer Sci. 2020;111(11):4118-28. [DOI: 10.1111/cas.14631] [PMID: 32860321]
19. Wang D, Zhou X, Yin J, Zhou Y. Lnc-PICSAR Contributes to Cisplatin Resistance by MiR-485-5p/REV3L Axis in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. Open Life Sci. 2020;15(1):488-500. [DOI: 10.1515/biol-2020-0049] [PMID: 33817237]
20. Hejazi M, Bahojb Mahdavi SZ, Abedimanesh S, Heshmat R, Larijani B, Mokhtarzadeh AA, et al. LINC00162 Silencing Enhances Sorafenib Sensitivity and Inhibits Thyroid Cancer Cells Progression through Modulation of MAPK Signaling and Apoptosis. Sci Rep. 2025;15(1):29726. [DOI: 10.1038/s41598-025-12805-x] [PMID: 40804316]
21. Chen M, Lu Y, Qin S, Hu Z, Chen H, Lu L, et al. Long Intergenic Non-Coding 00162 as Diagnostic Biomarker for Early-Stage Pancreatic Cancer. Ann Clin Lab Sci. 2022;52(4):533-543. [PMID: 36197769]
22. Wang X, Zhang R, Wu S, Shen L, Ke M, Ouyang Y, et al. Super-Enhancer LncRNA LINC00162 Promotes Progression of Bladder Cancer. Iscience. 2020;23(12):101857. [DOI: 10.1016/j.isci.2020.101857] [PMID: 33344916]
23. Hussain MS, Moglad E, Afzal M, Gupta G, Hassan Almalki W, Kazmi I, et al. Non-coding RNA Mediated Regulation of PI3K/Akt Pathway in Hepatocellular Carcinoma: Therapeutic Perspectives. Pathol Res Pract. 2024;258:155303. [DOI: 10.1016/j.prp.2024.155303] [PMID: 38728793]
24. Fang D, Ou X, Sun K, Zhou X, Li Y, Shi P, et al. m6A Modification-Mediated lncRNA TP53TG1 Inhibits Gastric Cancer Progression by Regulating CIP2A Stability. Cancer Sci. 2022;113(12):4135-50. [DOI: 10.1111/cas.15581] [PMID: 36114757]
25. Chen CL, Tseng YW, Wu JC, Chen GY, Lin KC, Hwang SM, et al. Suppression of Hepatocellular Carcinoma by Baculovirus-Mediated Expression of Long Non-Coding RNA PTENP1 and MicroRNA Regulation. Biomaterials. 2015;44:71-81. [DOI: 10.1016/j.biomaterials.2014.12.023] [PMID: 25617127]
26. Zhang Y, Chang L, Wu Q, Zuo F. Long Non-Coding RNA NEAT1 Increases the Aggressiveness of Gastric Cancer by Regulating the MicroRNA-142-5p/JAG1 Axis. Exp Ther Med. 2021;22(2):862. [DOI: 10.3892/etm.2021.10294] [PMID: 34178135]
27. Liu Y, Ao X, Wang Y, Li X, Wang J. Long Non-Coding RNA in Gastric Cancer: Mechanisms and Clinical Implications for Drug Resistance. Front Oncol. 2022;12:841411. [DOI: 10.3389/fonc.2022.841411] [PMID: 35155266]
28. Lu Y, Wu M, Fu J, Sun Y, Furukawa K, Ling J, et al. The Overexpression of Long Intergenic ncRNA00162 Induced by RelA/p65 Promotes Growth of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cell Prolif. 2020;53(5):e12805. [DOI: 10.1111/cpr.12805] [PMID: 32364285]
29. Bannon MJ, Savonen CL, Jia H, Dachet F, Halter SD, Schmidt CJ, et al. Identification of Long Noncoding RNAs Dysregulated in the Midbrain of Human Cocaine Abusers. J Neurochem. 2015;135(1):50-9. [DOI: 10.1111/jnc.13255] [PMID: 26222413]
30. Hejazi M, Jafari T, Yari A, Heshmat R, Larijani B, Ahvaz S, et al. A Novel Long Non-Coding RNA, PICSAR, Promotes Thyroid Cancer Progression through the Hsa-miR-320A/Hsa-miR-485/RAPGEFL1 axis. Med Oncol. 2025;42(10):448. [DOI: 10.1007/s12032-025-02987-9] [PMID: 40856854]
31. Sanz-Ezquerro JJ, Cuenda A. p38 Signalling Pathway. Int J Mol Sci. 2021;22(3):1003. [DOI: 10.3390/ijms22031003] [PMID: 33498296]
32. Hashemi M, Mohandesi Khosroshahi E, Asadi S, Tanha M, Ghatei Mohseni F, Abdolmohammad Sagha R, et al. Emerging Roles of Non-Coding RNAs in Modulating the PI3K/Akt Pathway in Cancer. Noncoding RNA Res. 2025;10:1-15. [DOI: 10.1016/j.ncrna.2024.08.002] [PMID: 39296640]
33. Zhang X, Shi L, Xing M, Li C, Ma F, Ma Y, et al. Interplay between lncRNAs and the PI3K/AKT Signaling Pathway in the Progression of Digestive System Neoplasms (Review). Int J Mol Med. 2025;55(1):15. [DOI: 10.3892/ijmm.2024.5456] [PMID: 39513614]
34. Xu H, Ren SM, Wang Y, Zhang TT, Lu J. Abnormal Activation of the Ras/MAPK Signaling Pathway in Oncogenesis and Progression. Cancer Adv. 2025;8:e25002. [DOI: 10.53388/2025825002]
35. Hejazi M, Heshmat R, Shafiee G, Larijani B, Mokhtarzadeh AA, Ebrahimi V, et al. The Interplay Between lncRNAs-microRNAs Network Dysregulation and Cellular Hallmarks of Thyroid Cancer. Cancers (Basel). 2025;17(20):3373. [DOI: 10.3390/cancers17203373] [PMID: 41154428]
36. Maués JHdS, Ribeiro HF, Pinto GR, Lopes LdO, Lamarão LM, Pessoa CMF, et al. Gastric Cancer Cell Lines Have Different MYC-Regulated Expression Patterns but Share a Common Core of Altered Genes. Can J Gastroenterol Hepatol. 2018;2018:5804376. [DOI: 10.1155/2018/5804376] [PMID: 30410872]
37. Calcagno DQ, Leal MF, Assumpcao PP, Smith MA, Burbano RR. MYC and Gastric Adenocarcinoma Carcinogenesis. World J

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]

Gastroenterol. 2008;14(39):5962-8. [DOI: 10.3748/wjg.14.5962] [PMID: 18932273]
38. Riquelme I, Pérez-Moreno P, Mora-Lagos B, Ili C, Brebi P, Roa JC. Long Non-Coding RNAs (lncRNAs) as Regulators of the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Gastric Carcinoma. Int J Mol Sci. 2023;24(7):6294. [DOI: 10.3390/ijms24076294] [PMID: 37047267]
39. Fattahi S, Amjadi-Moheb F, Tabaripour R, Ashrafi GH, Akhavan-Niaki H. PI3K/AKT/mTOR Signaling in Gastric Cancer: Epigenetics and Beyond. Life Sci. 2020;262:118513. [DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118513] [PMID: 33011222]
40. Zhang Y, Zheng W, Zhang L, Gu Y, Zhu L, Huang Y. LncRNA FBXO18-AS Promotes Gastric Cancer Progression by TGF-β1/Smad Signaling. Eur J Histochem. 2023;67(2):3667. [DOI: 10.4081/ejh.2023.3667] [PMID: 37340903]
41. Lei ZN, Teng QX, Tian Q, Chen W, Xie Y, Wu K, et al. Signaling Pathways and Therapeutic Interventions in Gastric Cancer. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):358. [DOI: 10.1038/s41392-022-01190-w] [PMID: 36209270]
42. De Santis MC, Gulluni F, Campa CC, Martini M, Hirsch E. Targeting PI3K signaling in cancer: Challenges and advances. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019;1871(2):361-366. [DOI: 10.1016/j.bbcan.2019.03.003] [PMID: 30946868]
43. Fresno Vara JA, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt Signalling Pathway and Cancer. Cancer Treat Rev. 2004;30(2):193-204. [DOI: 10.1016/j.ctrv.2003.07.007] [PMID: 15023437]

[Downloaded from journal.nkums.ac.ir on 2026-11-25]