

شناسایی ژن‌های کلیدی در متاستاز ملانوما و بررسی قابلیت آن‌ها به عنوان بیومارکر

زمینه و هدف: با توجه به آمار بالای ابتلای جهانی به سرطان پوست و مرگ‌ومیر بالای ناشی از ملانوم، شناسایی ژن‌های درگیر در این بیماری و پیش‌بینی داروهای مؤثر حائز اهمیت است. از این‌رو، در این مطالعه به شناسایی و بررسی سطح بیان ژن‌های مؤثر و کلیدی در متاستاز ملانوما و همچنین بررسی پتانسیل تشخیصی آن‌ها، به عنوان مارکرهای زیستی و یافتن داروهای مؤثر بر بیان این ژن‌ها پرداخته شده است.

روش اجرا: در این مطالعه، از پایگاه داده GEO و از مطالعه GSE15605 با ۷۴ نمونه شامل ۱۶ نمونه نرمال، ۴۶ نمونه سرطانی فاقد متاستاز و ۱۲ نمونه سرطانی با متاستاز استفاده شده است. پروفایل بیان ژن‌ها در این مطالعه توسط پلتفرم GPL570، حاوی ۵۴۶۷۵ پروب تولید شده است. آخرین فایل انوتیشن GPL570 بارگیری و پردازش‌های اولیه انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد سطح بیان ژن‌های کاندید در نمونه‌های متاستازی نسبت به نمونه‌های نرمال نیز، تغییر بیان معناداری داشته است. نتایج حاصل از آنالیز داده‌های مرتبط با ژن‌های کاندید در این مطالعه نشان داد داروهای Glucosamine، NSC319726 و Ribavirin، TORCETRAPIB، GSI، Ad-E2F-1 plus doxorubicin می‌توانند به ترتیب بر بیان ژن‌های MYH10، SPRR3 و TOP2A مؤثر باشند. از طرفی نتایج حاصل از پایگاه بانک دارو نشان داد داروهای مختلفی مانند Amsacrine، Dexrazoxane، Valrubicin و Teniposide، می‌توانند نقش مهارکننده ژن TOP2A را داشته باشند.

نتیجه‌گیری: از پایگاه GEO جهت شناسایی ژن‌های کلیدی در متاستاز ملانوما و از DRUGBANK، برای شناسایی داروهایی که بر بیان این ژن‌ها تأثیر دارند، استفاده شد.

کلیدواژه‌ها: سرطان پوست، ملانوما، ژن‌های دخیل در ملانوم، متاستاز در ملانوم

دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۰۴/۱۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۰۵/۲۰

پوست و زیبایی؛ تابستان ۱۴۰۱، دوره ۱۳ (۲): ۸۷-۹۶

پگاه عباسی^۱

مریم پیمانی^{۱*}

داریوش فرهود^{۲،۳،۴}

حمیدرضا محمودی^۵

کامران قاندي^۶

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲. دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. گروه فلسفه، اخلاق پزشکی و علوم زیستی، فرهنگستان علوم پزشکی، تهران، ایران

۴. کلینیک ژنتیک دکتر فرهود، تهران، ایران

۵. گروه پوست، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۶. گروه سلولی - مولکولی و میکروبی‌شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های زیستی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسئول:

مریم پیمانی

شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

پست الکترونیک:

m.peymani@iaushk.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

مقدمه

بازال (Basal Cell Carcinoma [BCC])، کارسینوم سلول سنگفرشی پوست (Cutaneous Squamous Cell Carcinoma [cSCC]) و اکتینیک کراتوزیز می‌باشد که رو به افزایش است^۱. ملانوم یک سرطان جدی و گاهی تهدیدکننده زندگی است. این سرطان

سرطان‌ها علت ۹ درصد از مرگ‌ها و دومین علت عمده مرگ‌ومیر در جهان هستند^۱. سرطان پوست از شایع‌ترین انواع سرطان‌ها در انسان می‌باشد^۲ و به دو زیرگروه ملانومی و غیرملانومی تقسیم می‌شود^۳. سرطان پوست غیرملانوما شامل سرطان سلول‌های

در ژن NRASGTPase دارد. در مقایسه با ملانوما با موتاسیون BRAF و ملانوماهای نوع وحشی برای NRAS و BRAF، ملانوماها با موتاسیون NRAS، برای تومورهایی با ضخامت بیشتر و سرعت میتوتیک بالاتر، محتمل تر هستند^{۱۱}.

روش اجرا

پردازش داده‌ها

در این مطالعه به منظور شناسایی و بررسی سطح بیان ژن‌های مؤثر و کلیدی در ملانوما متاستازی، بررسی پتانسیل تشخیصی آن‌ها به‌عنوان مارکرهای زیستی و یافتن داروهای مؤثر بر بیان این ژن‌ها، از پایگاه داده GEO استفاده شده است. به‌منظور دانلود دیتاهای خام و پردازش شده موردنیاز در این پژوهش، از مطالعه GSE15605 با ۷۴ نمونه شامل ۱۶ نمونه نرمال، ۴۶ نمونه سرطانی فاقد متاستاز و ۱۲ نمونه سرطانی با متاستاز استفاده شده است. پروفایل بیان ژن‌ها در این مطالعه توسط پلتفرم (Array) GPL570 (Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0) حاوی ۵۴۶۷۵ پروب تولید شده است. آخرین فایل انوتیشن GPL570 از وبسایت رسمی Affymetrix (<http://www.affymetrix.com>) (CEL files) بارگیری شد. فایل دیتای خام این مطالعه (limma) دانلود شده توسط نرم‌افزار R و به‌وسیله پکیج affy پس‌زمینه، نرمال‌سازی داده‌های و هم‌چنین انتقال داده‌های به حالت لگاریتمی بر پایه ۲، توسط پکیج affy صورت گرفته است.

آنالیز تفاوت بیان ژن‌ها

جهت شناسایی ژن‌های مؤثر در متاستاز و ارزیابی سطح بیان آن‌ها نسبت به گروه فاقد متاستاز و هم‌چنین گروه نرمال، آنالیز تفاوت بیان صورت گرفت. به‌منظور انتخاب ژن‌های کاندید برای ادامه مطالعه، ژن‌های با بیان بیشتر از ۲ و ۲- و سطح معناداری $P < 0.05$ ، به‌عنوان کاندید در نظر گرفته شده‌اند

می‌تواند در هر قسمت از بدن که حاوی ملانوسیت است رخ دهد. علت اصلی ملانوم، قرارگرفتن بیش‌ازحد در معرض اشعه ماورابنفش است که می‌تواند به سلول‌های پوستی آسیب بزند. افراد با پوست روشن اگر زمان زیادی در معرض نور خورشید باشند، خطر بالاتری برای ملانوم و سایر انواع سرطان‌های پوستی دارند. ملانوم یک نوع کشنده از سرطان پوست است؛ اگرچه فقط شامل ۴ درصد از سرطان‌های پوست می‌شود؛ ولی مسئول ۷۵ درصد از کل مرگ‌های سرطان پوست است^۵. اگر ملانوم در مراحل اول شناسایی و درمان شود، شانس بهبودی بالاست؛ اما در صورتی که دیر تشخیص داده شود، می‌تواند به نقاط عمیق‌تر پوست راه پیدا کند و به سایر نواحی بدن پراکنده شود. اگر ملانوما به پوست سایر نقاط بدن انتشار یابد، درمان مشکل خواهد بود. ملانوم پوستی یک تومور تهاجمی پوستی است که می‌توان آن‌ها را به ۴ زیرگروه اصلی طبقه‌بندی کرد: انتشار سطحی، ندولار، لنتیگو بدخیم و ملانوم آکرال. لنتیگو ملانوما بدخیم به‌طور معمول، سر و صورت را در اثر مواجهه طولانی‌مدت با اشعه ماورابنفش تحت تأثیر قرار می‌دهد^۷، درحالی‌که ساب‌تایپ‌های دیگر نادر هستند^۸. ملانوماهای پوست سروصورت، معمولاً بدخیمی‌های لنتیگو است که معمولاً با قرارگرفتن طولانی و مداوم در معرض اشعه ماورابنفش همراه است. سلول‌های پوستی ملانوما، تغییرات مولکولی مرتبط با میتوزن RAS-BRAF-MEK-ERK فعال شده MAPK Pathways را نشان می‌دهند. میانجی‌گری تکثیر کنترل‌نشده ملانوسیت‌های بدخیم تحت تأثیر قرارگرفته عبارت‌اند از تغییرات ژنتیکی در CDKN2A ژن کدکننده پروتئین سرکوب‌کننده تومور P16INK4A و پلی‌مورفیسم ژنتیکی 9MC1R. درحقیقت حدود ۱۵ درصد از ملانوماهای جلدی با انواع MC1R مرتبط است^{۱۰}.

در ۱۵ درصد موارد ملانوماهای جلدی، موتاسیون

به صورت فایل جداگانه گزارش شده است.

یافته‌ها

شناسایی ژن‌های کلیدی در ملانومای متاستازی

شناسایی ژن‌های تغییر بیان یافته در گروه متاستازی ممکن است در شناسایی مسیرهای مرتبط با بدخیمی ملانوما مؤثر باشد از این رو، با استفاده از داده‌های پایگاه GEO مرتبط با ملانوما، آنالیز تفاوت بیان بین گروه متاستازی و فاقد متاستازی و هم‌چنین نرمال صورت گرفته است. نتایج حاصل از آنالیز تفاوت بیان نشان داد بین نمونه‌های متاستازی نسبت به نمونه‌های غیرمتاستازی، ۹۶۹ ژن به صورت افزایش یافته و ۱۰۱۶ ژن به صورت کاهش یافته تغییر بیان داشته‌اند (شکل ۱).

ارزیابی و شناسایی مسیرهای مرتبط با ژن‌های معنادار

در نظر گرفتن مسیرهای فعال با بالاترین امتیاز در بیماران مبتلابه ملانومای متاستازی، ممکن است به شناسایی درمان‌های مؤثر و هم‌چنین کنترل روند بیماری کمک کند. به این منظور آنالیز حاصل از غنی‌سازی ژن‌ها با بیان بیش از ۲ برابر و کمتر از ۰.۲ برابر با استفاده از پایگاه MSigDB hallmark 2020 صورت گرفت. براساس نتایج به دست آمده مسیرهای mitotic spindle, G2-M checkpoint و Tperoxisome, E2F targets به عنوان مسیرهای مرتبط با ژن‌های افزایش یافته در ملانومای متاستازی نسبت به گروه غیر متاستازی و هم‌چنین مسیرهای KRAS signaling dn, p53 pathway, estrogen response Late Junction و estrogen response early apical به عنوان مسیرهای کاهشی در این مطالعه در نظر گرفته شده‌اند. براساس نتایج به دست آمده، ژن‌های MYH10 و TOP2A مرتبط با مسیر mitotic spindle و ژن‌های SPRR3 و TENM2

($\text{LogFC} > 2$ & $\text{LogFC} < -2$, $\text{ADJ.}P < 0.05$). در نهایت برای نمایش نتایج حاصل از آنالیز تفاوت بیان، از منحنی آتش فشانی و منحنی ویالون استفاده شده است.

آنالیز غنی‌سازی مسیرهای مرتبط با ژن‌های کاندید

برای بررسی مسیرهای مرتبط با ژن‌های تعیین شده، از وبسایت Enrichr استفاده شد که حد آستانه تعیین شده برای در نظر گرفتن مسیرهای مرتبط، $P < 0.05$ بوده است. در این مطالعه از پایگاه MSigDB hallmark 2020 برای شناسایی مسیرهای مرتبط استفاده شد و علاوه بر این، نتایج حاصل به صورت بار پلات نشان داده شده است.

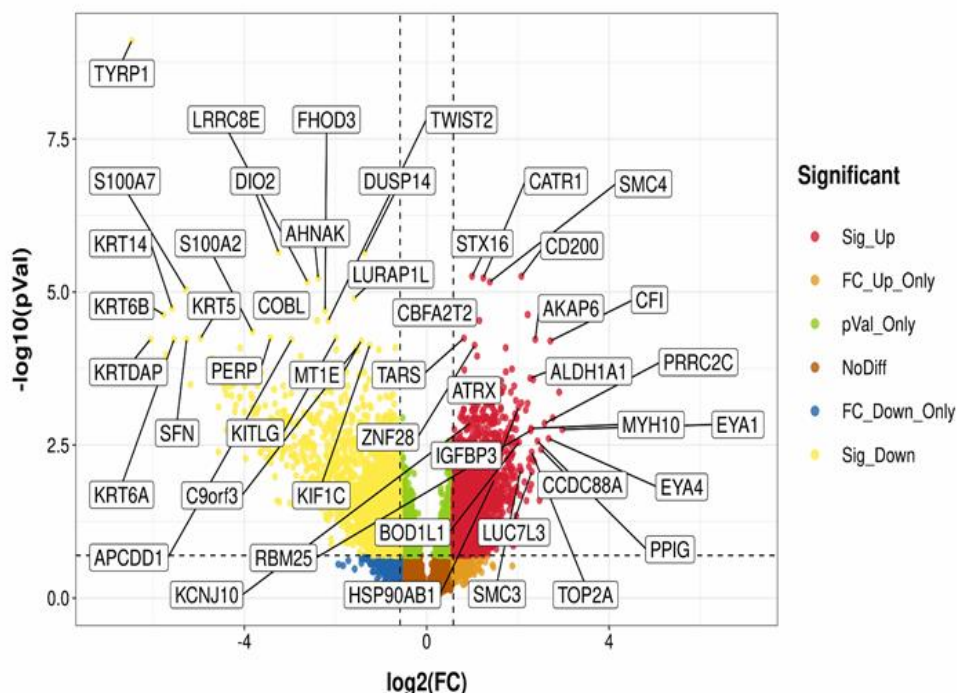
پتانسیل تشخیصی

به منظور ارزیابی ارزش ژن‌های شناسایی شده در شناسایی و تفکیک دو گروه متاستازی و غیر متاستازی و هم‌چنین تمایز بین گروه متاستازی و نرمال، از منحنی ROC استفاده شده است. آنالیز ROC برای مطالعه واحد به دست آمده به وسیله graph pad prism v.9 صورت گرفت. پس از رسم منحنی ROC، سطح زیر منحنی (AUC) با فاصله اطمینان دقیق محاسبه شد. برای مقادیر AUC بالاتر از ۰.۸، ژن‌های کاندید می‌توانند تفاوت بین جمعیت‌های متاستازی و غیرمتاستازی و هم‌چنین متاستازی نسبت به نرمال را با ویژگی و حساسیت خوب تشخیص دهند.

شناسایی داروهای مؤثر بر ژن‌های هدف

برای شناسایی داروهایی که می‌توانند بیان ژن‌های کاندید را در این مطالعه، دستخوش تغییرات قرار دهند، از پایگاه داده DRUGBANK, GEO استفاده شد. فایل خام مطالعات واجد شرایط در پایگاه داده GEO به صورت خام، دانلود و پیش پردازش‌های اولیه شامل حذف نور پس زمینه، نرمال سازی داده‌های و هم‌چنین انتقال داده‌ها به حالت لگاریتمی بر پایه ۲ انجام گرفت. هم‌چنین نتایج حاصل از پایگاه DRUGBANK

Metastatic melanoma Vs non-metastatic melanoma



شکل ۱: آنالیز تفاوت بیان ژن‌های مبتلا به ملانوما متاستازی نسبت به بیماران مبتلا به ملانوما غیرمتاستازی.

مرتبط با مسیر KRAS signaling Dn با بیشترین بیان از میان سایر ژن‌های فعال در مسیرهای انتخاب‌شده به‌عنوان ژن‌های کاندید در نظر گرفته شده‌اند (شکل ۲). علاوه بر این، بیان ژن‌های کاندید در نمونه‌های متاستازی نسبت به نمونه نرمال نیز به‌صورت منحنی ویالون (شکل ۳؛ الف تا د) نشان داده شده است. این نتایج نشان داد سطح بیان ژن‌های کاندید در نمونه‌های متاستازی نسبت به نمونه‌های نرمال نیز تغییر بیان معناداری داشته است.

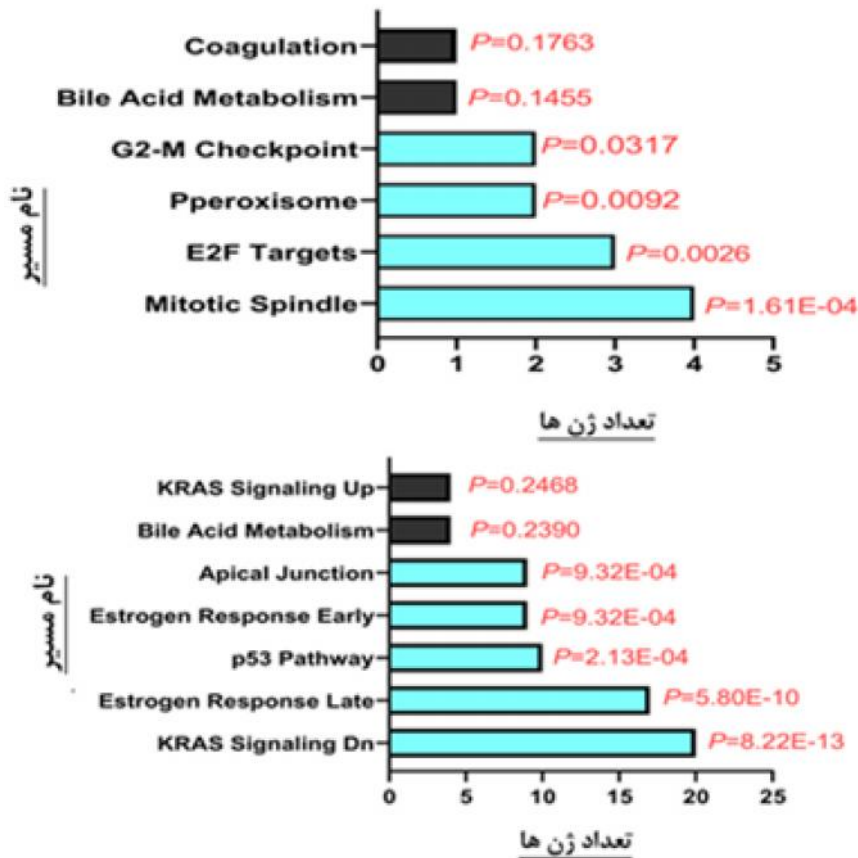
پتانسیل به‌کارگیری ژن‌های کاندید به‌عنوان مارکرهای زیستی

براساس نتایج حاصل از آنالیز منحنی ROC و هم‌چنین سطح زیرمنومدار (AUC) پتانسیل تشخیصی ژن‌های کاندید در تفکیک دو گروه نسبت به یکدیگر ارزیابی شد (مواد و روش کار). براساس نتایج به‌دست‌آمده نشان داده شد ژن‌های MYH10 (AUC=0.87), TOP2A (AUC=0.89) و TENM2 (AUC=0.88) و SPRR3 (AUC=0.83) معناداری $P < 0.05$ ، ممکن است بتوانند به‌عنوان مارکر زیستی در تشخیص بیماران بین دو گروه متاستازی نسبت به گروه غیر متاستازی عمل کنند (شکل ۴؛ الف تا د). علاوه بر این، نتایج نشان داد ژن‌های MYH10 (AUC=0.90), TOP2A (AUC=0.96) و TENM2 (AUC=0.97) و SPRR3 (AUC=0.87) ممکن است بتوانند در تمایز و تفکیک بیماران متاستازی نسبت به نرمال مؤثر واقع شوند و به‌عنوان مارکرهای زیستی در تفکیک این دو جمعیت عمل کنند (شکل ۴؛ ه تا ح).

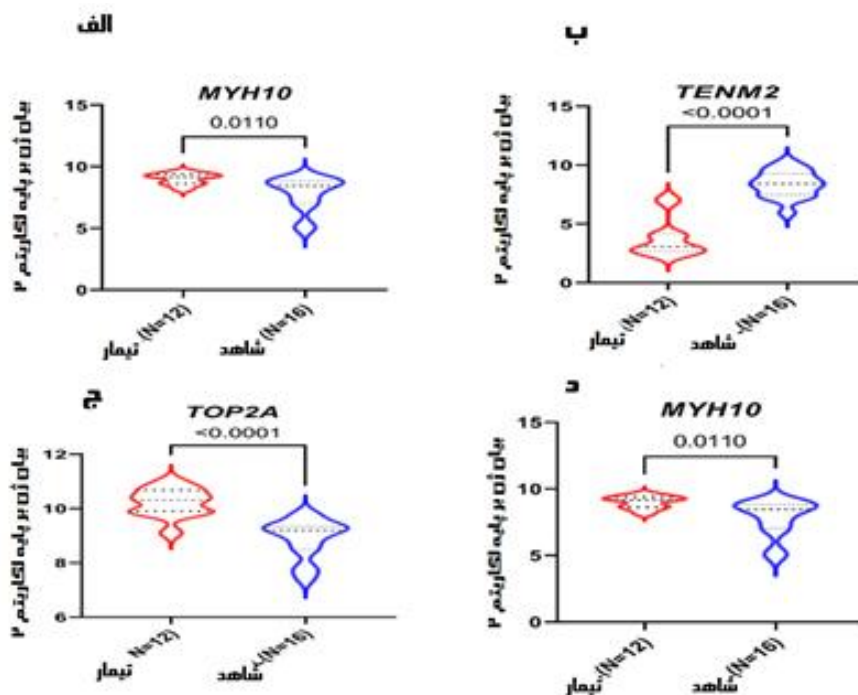
شناسایی داروهای مؤثر بر بیان ژن‌های TOP2A, MYH10, TENM2, SPRR3
به‌کارگیری ابزارهای شناسایی دارو و پایگاه داده‌های داروهای مؤثر بر سرطان‌ها، می‌تواند در شناسایی و در نظر گرفتن داروهای مؤثر بر ژن‌های کلیدی در پیشرفت سرطان‌ها مؤثر باشد.

براساس نتایج حاصل از آنالیز منحنی ROC و هم‌چنین سطح زیرمنومدار (AUC) پتانسیل تشخیصی ژن‌های کاندید در تفکیک دو گروه نسبت به یکدیگر ارزیابی شد (مواد و روش کار). براساس نتایج به‌دست‌آمده نشان داده شد ژن‌های MYH10 (AUC=0.87), TOP2A (AUC=0.89) و TENM2 (AUC=0.88) و SPRR3 (AUC=0.83) معناداری $P < 0.05$ ، ممکن است بتوانند به‌عنوان مارکر زیستی در تشخیص بیماران بین دو گروه متاستازی نسبت به گروه غیر متاستازی عمل کنند (شکل ۴؛ الف تا د). علاوه بر این، نتایج نشان داد ژن‌های MYH10 (AUC=0.90), TOP2A (AUC=0.96) و TENM2 (AUC=0.97) و SPRR3 (AUC=0.87) ممکن است بتوانند در تمایز و تفکیک بیماران متاستازی نسبت به نرمال مؤثر واقع شوند و به‌عنوان مارکرهای زیستی در تفکیک این دو جمعیت عمل کنند (شکل ۴؛ ه تا ح).

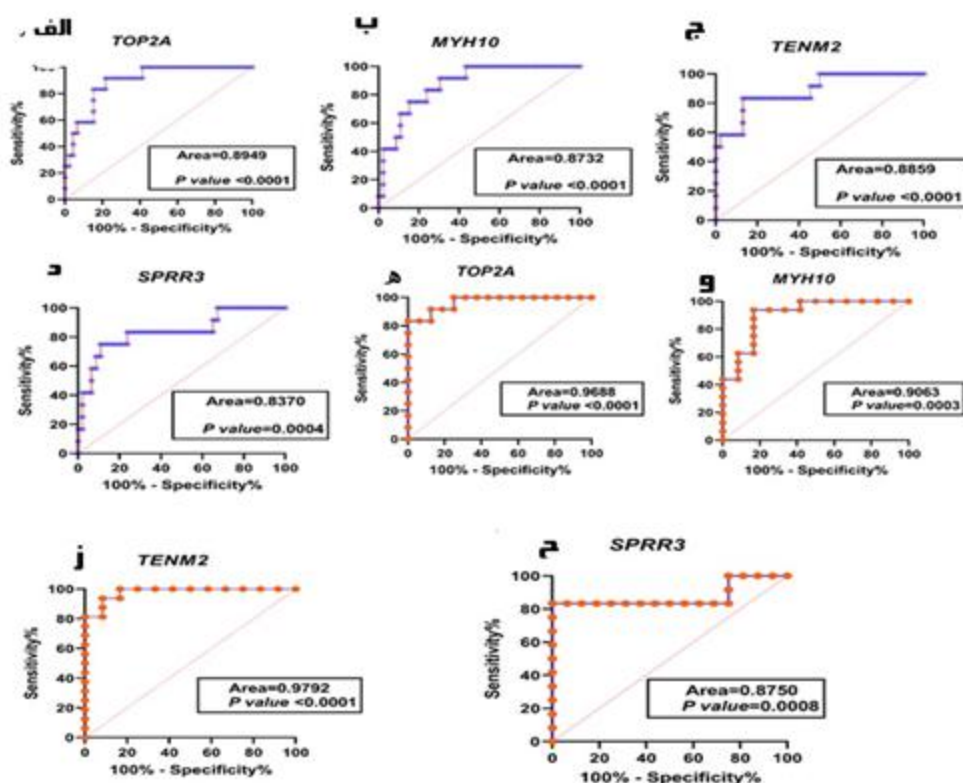
براساس نتایج حاصل از آنالیز منحنی ROC و هم‌چنین سطح زیرمنومدار (AUC) پتانسیل تشخیصی ژن‌های کاندید در تفکیک دو گروه نسبت به یکدیگر ارزیابی شد (مواد و روش کار). براساس نتایج به‌دست‌آمده نشان داده شد ژن‌های MYH10 (AUC=0.87), TOP2A (AUC=0.89) و TENM2 (AUC=0.88) و SPRR3 (AUC=0.83) معناداری $P < 0.05$ ، ممکن است بتوانند به‌عنوان مارکر زیستی در تشخیص بیماران بین دو گروه متاستازی نسبت به گروه غیر متاستازی عمل کنند (شکل ۴؛ الف تا د). علاوه بر این، نتایج نشان داد ژن‌های MYH10 (AUC=0.90), TOP2A (AUC=0.96) و TENM2 (AUC=0.97) و SPRR3 (AUC=0.87) ممکن است بتوانند در تمایز و تفکیک بیماران متاستازی نسبت به نرمال مؤثر واقع شوند و به‌عنوان مارکرهای زیستی در تفکیک این دو جمعیت عمل کنند (شکل ۴؛ ه تا ح).



شکل ۲: آنالیز غنی‌سازی مسیرهای مرتبط با ژن‌های کاندید در ملانوما. سطح معناداری $P=0.05$ در انتخاب مسیرهای معنادار به‌عنوان معیار در نظر گرفته شده است.



شکل ۳: منحنی ویالون ترسیم‌شده مرتبط با ژن‌های افزایش بیان‌یافته و هم‌چنین کاهش بیان‌یافته در نمونه‌های ملانومایی متاستازی در مقایسه با گروه نرمال براساس داده‌های حاصل پایگاه GSE15605.



شکل ۴: منحنی ROC مرتبط با جمعیت‌های متاستازی نسبت به گروه غیرمتاستازی و همچنین جمعیت‌های متاستازی نسبت به گروه نرمال با معناداری $P=0/05$ و سطح زیر نمودار بالای ۸۰ درصد.

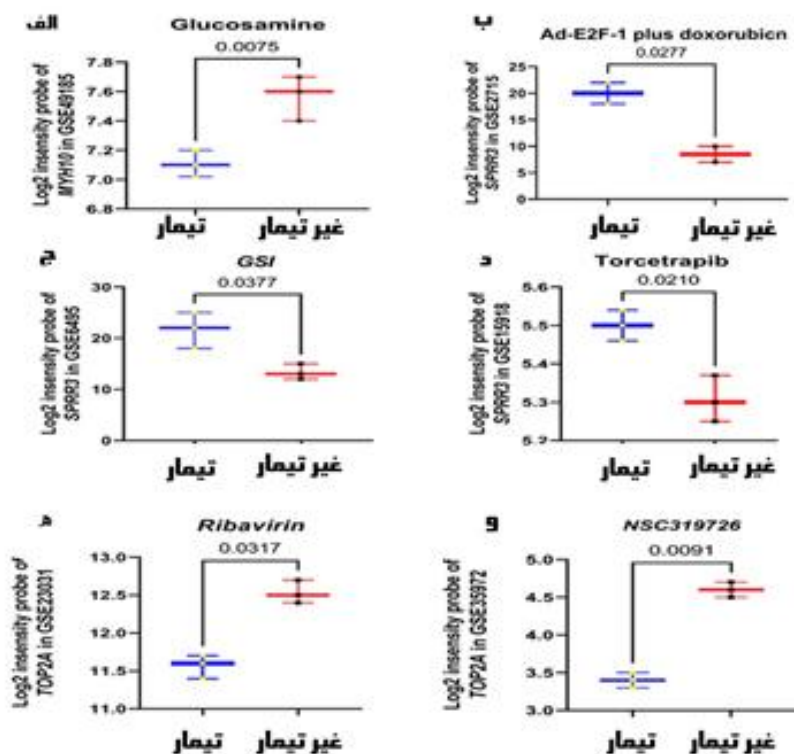
سرطان پوست در نقاط مختلف بسته به فاکتورهای محیطی و ژنتیکی متفاوت است.^{۱۳} ملانوم خطرناک‌ترین نوع سرطان پوست است. با وجود اینکه بروز سالانه ملانوم در دنیا ۳ تا ۷ درصد است؛ ولی این سرطان علت اصلی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پوست در دنیا محسوب می‌شود^{۱۴-۱۵}. ملانوماهای انسانی منحصراً حامل جهش در NRAS هستند که ۹۰ درصد جهش‌ها در کدون ۶۱ قرار دارند. KRAS و HRAS کمتر جهش‌یافته‌اند^{۱۶}. PTEN به‌عنوان یک کاندید سرکوبگر تومور از ناحیه کروموزوم 10q23-24 شناسایی شده که اغلب در ملانوم تغییر می‌کند. شواهد سیتوژنتیک نشان می‌دهند که ازدست‌دادن 10q یک رویداد زودرس و مکرر در ملانوم است^{۱۷}.

مهم‌ترین جهش‌هایی که تاکنون در ملانوما کشف شده است، در BRAF رخ می‌دهد. پروتئین‌های خانواده RAF در پایین‌دست RAS قرار دارند و بر

در این مطالعه از پایگاه GEO و DRUGBANK به‌منظور شناسایی داروهایی که بر بیان ژن‌های افزایش‌یافته و کاهش‌یافته تأثیر دارند استفاده شد (مواد و روش کار). نتایج حاصل از آنالیز داده‌های مرتبط با ژن‌های کاندید در این مطالعه نشان داد داروهای Glucosamine، torcetrapib، GSI، Ad-E2F-1 plus doxorubicin و ribavirin و NSC319726 می‌توانند به‌ترتیب بر بیان ژن‌های MYH10، SPRR3 و TOP2A مؤثر باشند. از طرفی نتایج حاصل از پایگاه بانک دارو نشان داد داروهای مختلفی مانند dextrazoxane، amsacrine، teniposide و valrubicin می‌توانند نقش مهارکننده بر ژن TOP2A داشته باشند (شکل ۵؛ الف تا و).

بحث

سرطان پوست رایج‌ترین سرطان در دنیا و الگوی



شکل ۵: شناسایی و ارزیابی داروهای مرتبط با ژن‌های کاندید و اثر داروها بر تغییر بیان ژن‌های کاندید در بیماران با سطح معناداری $PM \leq 0.05$ براساس مطالعات آزمایشگاهی حاصل از داده‌های GEO.

متاستازی می‌تواند در شناسایی مسیرهای مرتبط با بدخیمی ملانوما مؤثر باشد از این‌رو، در این مطالعه با استفاده از داده‌های پایگاه GEO، آنالیز تفاوت بیان بین گروه متاستازی و فاقد متاستازی و هم‌چنین نرمال صورت گرفته است. با این مقایسه تفاوت بیان ژن‌های افزایشی و کاهش‌ی در نمونه‌های متاستاتیک و غیرمتاستاتیک مشخص، سپس مسیرهای مرتبط با ژن‌های افزایشی و کاهش‌ی بررسی شد. به دلیل اهمیت بالای شناسایی و در نظر گرفتن داروهای مؤثر بر ژن‌های کلیدی در پیشرفت سرطان‌ها، در این مطالعه از پایگاه GEO و DRUGBANK، داروهایی که بر بیان ژن‌های افزایش‌یافته و کاهش‌یافته تأثیر دارند، شناسایی شدند.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکتری تخصصی و تحت حمایت معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد شهرکرد

انتقال سیگنال تأثیر می‌گذارند^{۱۸}. در سال‌های اخیر تعداد فزاینده‌ای از ژن‌ها مثل MC1R، MITF، BAP1 و TERF2IP، ACD، TERT، POT1، CDK4 در ملانوم خانوادگی دخیل بودند. از طرفی درک ارتباط بین جهش‌های ژنی و خطر سرطان، به پزشکان در غربالگری سرطان کمک بزرگی می‌کند؛ از جمله می‌تواند پزشک را در آماده‌سازی تست‌های ژنتیکی و نظارت بر این خانواده‌ها راهنمایی کند^{۱۹}.

در این مطالعه به شناسایی و بررسی سطح بیان ژن‌های مؤثر و کلیدی در ملانومای متاستازی و هم‌چنین بررسی پتانسیل تشخیصی آن‌ها به‌عنوان مارکرهای زیستی و یافتن داروهای مؤثر بر بیان این ژن‌ها پرداخته شده است.

با توجه به اینکه نرخ بقای ۱۰ ساله برای بیماران مبتلا به ملانومای متاستاتیک، کمتر از ۱۰ درصد است^{۲۰}؛ لذا شناسایی ژن‌های تغییر بیان‌یافته در گروه

بوده و بدین وسیله، نویسندگان از تمام افرادی که در این پژوهش ما را یاری رساندند، از جمله جناب آقای علی ولی پور، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Afzali M, Mirzaei M, Saadati H, et al. Epidemiology of skin cancer and changes in its trends in Iran. FEYZ. 2013; 1-17.
2. Keyghobadi N, Rafiemanesh H, Mohammadian-Hafshejani A, et al. Epidemiology and trend of cancers in the province of Kerman: Southeast of Iran. Asian Pacific J Cancer Prevent 2015; 16: 413.
3. Guy G, Ekwueme D. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and nonmelanoma skin cancer: A systematic review of the literature. Pharmacoeconomics 2011; 29: 863-74.
4. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, et al. Skin cancer: Epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. Dermatol Ther 2017; 7: 5-19.
5. Sheha MA, Mabrouk MS, Sharawy A. Automatic detection of melanoma skin cancer using texture analysis. Int J Comput Appl 2012; 42: 22-6.
6. Kittler H, Pehamberger H, Wolff K, et al. Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002; 3: 159-65.
7. Feller L, Lemmer J. New 'second primary' cancers. S Afr Dent J 2012; 67:175-8.
8. Andreassi L. UV exposure as a risk factor for skin cancer. Expert Rev Dermatol 2011; 6: 445-54.
9. Feller L, Khammissa RA, Kramer B, et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. Head Face Med 2016; 12: 11.
10. Kanetsky PA, Panossian S, Elder DE, et al. Does MC1R genotype convey information about melanoma risk beyond risk phenotypes? Cancer 2010; 116: 2416-428.
11. Kelleher FC, McArthur GA. Targeting NRAS in melanoma. Cancer J 2012; 18: 132-36.
12. Lv R, Sun Q. A Network Meta-analysis of non-melanoma skin cancer (NMSC) treatments: Efficacy and safety assessment. J Cell Biochem 2017; 118: 3686-695.
13. Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ, et al. Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. J Dermatol Sci 2016; 84:330-39.
14. Gawkrödger D. Occupational skin cancers. Occup Med (Lond) 2004; 54:458-63.
15. Yaghoobi R, Rafiei R, Savad Dar F, et al. Malignant melanoma in Khouzestan: Study of 62 cases. Iranian J Dermatol 2002; 5:7-14. (Persian)
16. Tsao H, Zhang X, Fowlkes K, et al. Relative reciprocity of NRAS and PTEN/MMAC1 alterations in cutaneous melanoma cell lines. Cancer Res 2000;60: 1800-804.
17. Haluska FG, Tsao H, Wu H, et al. Genetic alterations in signaling pathways in melanoma. Clin Cancer Res 2006;12: 2301s-07s.
18. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. Nature 2002;417: 949-54.

19. Zocchi L, Lontano A, Merli M, et al. Familial melanoma and susceptibility genes: A review of the most common clinical and dermoscopic phenotypic aspect, associated malignancies and practical tips for management. *J Clin Med* 2021;10: 3760.
20. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: An overview. *Oncology* 2009; 23: 488-96.

Identification of key genes in melanoma metastasis and investigating their potential as biomarkers

Pegah Abbasi, MSc¹
Maryam Peymani, PhD^{1*}
Dariush Farhud, MD, PhD^{1,2,3,4}
Hamidreza Mahmoudi, MD, PhD^{1,5}
Kamran Ghaedi, PhD^{1,6}

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahr-e-kord Branch, Islamic Azad University, Shahr-e-kord, Iran
2. School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Department of Philosophy, Medical Ethics and Basic Sciences, Academy of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Farhud Genetic Clinic, Tehran, Iran
5. Department of Dermatology, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Department of Cell and Molecular Biology and Microbiology, School of Biological Science and Technology, Isfahan University, Isfahan, Iran

Received: Jul 08, 2022
Accepted: Aug 11, 2022
Pages: 87-96

Corresponding Author:
Maryam Peymani, PhD

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Shahr-e-kord Branch, Shahr-e-kord, Iran
Email: m.peymani@iaushk.ac.ir

Conflict of interest: None to declare

Background and Aim: Considering the high global incidence of skin cancer and the high mortality rate caused by melanoma, it is important to identify the genes involved in this disease and predict effective drugs. Therefore, in this study, we have identified and investigated the expression level of effective and key genes in melanoma metastasis, as well as investigating their diagnostic potential as biological markers and finding effective drugs on the expression of these genes.

Methods: In this study, we have used 46 cancer samples without metastasis and 12 cancer samples with metastasis from the GEO database and from the GSE15605 study with 74 samples including 16 normal samples. Gene expression profile in this study was generated by GPL570 platform containing 54675 probes. The latest GPL570 annotation file has been downloaded and initial processing was done.

Results: The results showed that the expression level of candidate genes in metastasis samples had a significant change compared to normal samples. The results of analysing the data related to candidate genes in this study indicated that the drugs Glucosamine, Ad-E2F-1 plus Doxorubicin, GSI, Torcetrapib, Ribavirin and NSC319726 could be effective on the expression of MYH10, SPRR3 and TOP2A genes, respectively. On the other hand, the results from the drug bank database revealed that various drugs such as Amsacrine, Dexrazoxane, Valrubicin, Teniposide can have an inhibitory role on the TOP2A gene.

Conclusion: GEO database was used to identify key genes in melanoma metastasis and DRUGBANK was used to identify drugs that affect the expression of these genes.

Keywords: skin cancer, melanoma, genes involved in melanoma, metastasis in melanoma

