Evaluation of DPT Metastasis Suppressor Gene Expression in Human Gastric Cancer

Sara Rafi Taheri[1], Arezoo Farhadi[2], Zahra Shahsavar Haghighi[3], Ebrahim Hazrati[4], Mohammad Foad Heidari[5], Peyman Aslani[6], Mojgan Mohammadimehr[7], Reza Heidari[8], Ali Zarei[9], Javad Behroozi[8,10]

1.MSc student, Department of Genetics and Biotechnology, Faculty of Life Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran. ORCID ID: 0000-0003-0015-2904

2.MSc student, Department of Genetics and Biotechnology, Faculty of Life Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran. ORCID ID: 0000-0003-1988-8102

3.MSc student, Department of Genetics and Biotechnology, Faculty of Life Science, Varamin- Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5605-744X

4.Associated professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-6987-7404

5.Assistant professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Health Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0001-8310-331X

6.Assistant professor, Department of Parasitology and Mycology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2556-8826

7.Assistant professor, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Health Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-9210-0687

8.Assistant professor, Research Center for Cancer Screening and Epidemiology, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-2985-8396

9.MSc student, Medical Biotechnology, AJA Research Center University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5609-0266

10.Assistant professor, Department of Genetics and Advanced Medical Technology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Tel: +98 21 43822368,E-mail: jvdbehroozi@gmail.com, ORCID ID: 0000-0001-6429-0295

ABSTRACT

Background and Aim: Gastric carcinoma (GC) is one of the most common human cancers. Many genes have been analyzed in an attempt to better understand the process of gastric carcinogenesis, however, the underlying mechanism of gastric carcinogenesis is still poorly understood. Dermatopontin (DPT) is an extracellular matrix protein, which regulates multiple physiological processes. The present study aimed to evaluate DPT gene expression in GC.

Materials and Methods: Biopsies of 50 surgically-excised GC tissue specimens and corresponding adjacent normal tissues were examined by real-time PCR. Then, using a bioinformatics analysis we determined DPT gene expression in two different cohorts of GC patients. To determine the effect of DPT expression levels on survival outcome, a Kaplan–Meier analysis was performed. For a comprehensive analysis, DPT gene expression was evaluated in 16 different cancers.

Results: RT-PCR demonstrated that DPT gene expression was decreased in gastric cancer tissues, compared to that in the normal stomach tissues. Mean DPT expression value was significantly lower in different stages of GC. Further, survival analysis revealed that the mRNA expression of DPT is positively correlated with overall survival of GC patients. A relationship was found between DPT expression and primary size of tumor. Pan-cancer analysis in 16 tumor types showed that DPT expression was lower in tumor tissue than in the adjacent normal tissue.

Conclusion: These findings suggested that the decrease in DPT gene expression in gastric tissue may play an important role in gastric carcinogenesis.

Keywords: Gastric cancer, DPT, Gene expression, Metastasis.

Received: Dec 28, 2022 **Accepted:** July 11, 2023

How to cite the article: Sara Rafi Taheri, Arezoo Farhadi, Zahra Shahsavar Haghighi, Ebrahim Hazrati, Mohammad Foad Heidari, Peyman Aslani, Mojgan Mohammadimehr, Reza Heidari, Ali Zare, Javad Behroozi Evaluation of DPT Metastasis Suppressor Gene Expression in Human Gastric Cancer.ŠJKU 2024;29(2):24-37.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و نه / خرداد و تیر ۱۴۰۳/۳۷-۲۱۴

ارزیابی بیان ژن مهار کننده متاستاز DPT در سرطان معده انسان

سارا رفیع طاهری[۱]، آرزو فرهادی[۲]، زهرا شهسوار حقیقی[۳]، ابراهیم حضرتی[۴]، محمد فؤاد حیدری[۵]، پیمان اصلانی[۶]، مژگان محمدی مهر[۷]، رضا حیدری [۸]، علی زارعی[۹]، جواد بهروزی[۱۰۸]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۹۰۴-۰۰۱۵

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۸۱۰۲-۱۹۸۸

۳. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-X۷۴۴-۵۶۰۵

۴. دانشیار، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۶۹۸۷-۷۴۰۴

۵. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۸۳۱۰-X۳۳۱

۶. استادیار، گروه انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۵۵۶-۸۸۲۶

۷. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۹۲۱۰-۰۶۸۷

۸. استادیار، مرکز تحقیقات اپیدمیولوژی و پایش سرطان، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۲۹۸۵-۸۳۹۶

۹. دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۶۰۹-۰۲۶۶

۱۰. استادیار، گروه فناوری‌های نوین و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۴۳۸۲۲۳۶۸، پست الکترونیکی: jvdbehroozi@gmail.com کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۴۲۹-۰۲۹۵

چکیده

زمینه و هدف: کارسینوم معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌های انسانی است. به منظور درک فرایند شروع و پیشرفت این سرطان ژن های زیادی مورد بررسی قرار گرفته اند؛ اما مکانسیم دقیق سرطانزایی به طور کامل شناخته شده نیست. درماتوپونتین (DPT) یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی است که فرایندهای سلولی فیزیولوژیکی متعددی را تنظیم می‌کند. هدف مطالعه حاضر ارزیابی بیان ژن DPT در سرطان معده است.

مواد و روش‌ها: نمونه‌های بیوپسی مربوط به ۵۰ بیمار مبتلا به سرطان معده و همچنین بافت مجار نرمال آن ها که با استفاده از عمل جراحی به دست آمده بودند، توسط روش real-time PCR مورد بررسی قرار گرفتند. سپس ما با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیکی تغییرات بیان ژن DPT را در دو کوهورت جداگانه از بیماران مبتلا به سرطان معده بررسی شد. به منظور اطلاع از اثرات بیان سطوح مختلف ژن DPT در میزان بقاء بیماران، آنالیز کاپلان-مایر انجام شد. در نهایت آنالیز جامع برای بیان ژن DPT در ۱۶ سرطان مختلف انجام شد.

یافته‌ها: نتایج تکنیک real-time PCR نشان داد میزان بیان ژن DPT در بافت توموری نسبت به بافت نرمال معده کاهش می‌یابد. همچنین میانگین بیان ژن DPT در مراحل مختلف سرطان معده به طور معنی‌داری کاهش نشان داد. آنالیز مدت زمان بقاء نشان داد که بیان mRNA ژن DPT با بقاء کلی بیماران همبستگی مثبت دارد. همچنین ارتباط معنی‌داری میان بیان ژن DPT و اندازه اولیه تومور مشاهده گردید. بررسی بیان این ژن در ۱۶ سرطان مختلف نشان دهنده کاهش بیان آن در بافت توموری نسبت به بافت نرمال مجاور است.

نتیجه‌گیری: این نتایج پیشنهاد می‌کنند که کاهش بیان ژن DPT در بافت معده، احتمالا نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت سرطان معده دارد.

واژگان کلیدی: سرطان معده، DPT، بیان ژن، متاستاز

وصول مقاله:۱۴۰۱/۹/۷ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۲/۳/۱۰ پذیرش:۱۴۰۲/۴/۲۰

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

مقدمه

آدنوکارسینوم های معده از بافت اپیتلیوم منشاء گرفته و بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های معده از نوع آدنوکارسینوم می باشند. ده درصد باقی مانده یکی از انواع لنفوم غیر هاچکین، لیومیوسارکوما، تومورهای استرومایی و کارسینوئید هستند (۱). آدنوکارسینوم معده از نظر هیستولوژی به دو نوع روده ای و منتشره تقسیم می شوند. مشخصه نوع اول سلول‌های چسبنده‌ای هستند که ساختارهای لوله‌ای شکل غده‌ای تشکیل می‌دهند در حالی که نوع دوم باعث افزایش ضخامت دیواره معده بدون توده مجزا هست (۲). این سرطان یکی از شایع‌ترین انواع بدخیمی‌ها بوده و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان را به خود اختصاص می‌دهد. هر ساله بیش از یک میلیون بیمار جدید شناسایی شده و نزدیک به ۷۵۰ هزار نفر در اثر این بیماری فوت می‌کنند (۳). در سال‌های اخیر اگرچه شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری کاهش داشته، تعداد بیماران شناسایی شده رو به افزایش بوده است که به علت پیری جمعیت است. کاهش میزان شیوع این سرطان نیز به موازات کاهش شیوع ابتلا به هلیکوباکتر پیلوری بوده است (۴).

چندین عامل ژنتیکی و محیطی در ایجاد و گسترش سرطان معده نقش بازی می‌کند که آلودگی به هلیکوباکتر پیلوری یکی از شناخته شده ترین فاکتورهای خطر محیطی است (۵). رژیم غذایی نیز نقش مهمی در خطر ابتلا به این سرطان کشنده دارد. فاکتورهای خطر موجود در رژیم غذایی شامل استفاده از غذاهای نمک سود یا دودی شده، مصرف کم میوه و سبزیجات تازه و مصرف غذاهایی با نگهداری نامناسب است (۶). از دیگر عوامل مرتبط با افزایش خطر سرطان معده می‌توان گاستریت آتروفیک مزمن، گاستروپاتی هیپرتروفیک (بیماری منتریه)، پولیپ معده، وضعیت اجتماعی-اقتصادی پایین، چاقی و گروه خونی A را نام برد (۷).

فاکتورهای ژنتیکی دخیل در سرطان معده شامل جهش‌های ژنتیکی، تغییرات اپی ژنتیکی، تغییرات ترانسکریپتومی، تغییرات تعداد نسخه ژن ها و تغییرات کروموزومی می‌باشند (۸,۹). این فرآیندها باعث تجمع آسیب‌های ژنتیکی و کسب صفاتی می‌شوند که در مجموع به عنوان مشخصه سرطان شناخته می شود. از جمله این صفات می توان به بی‌نیازی به سیگنال‌های رشد، مقاومت در برابر آپوپتوز، فعال سازی سیستم تهاجم و رگ زایی اشاره کرد (۱۰). مطالعات بر پایه ریزآرایه های ژنومی نشان دادند که سرطان‌زایی معده در نهایت از مسیرهای انکوژنی مختلفی می‌شود باعث ایجاد تومورهای معده می‌شوند و فعالیت این مسیرها پیش‌آگهی بالینی را پیش‌بینی می‌کند (۱۱).

درماتوپونتین (Dermatopontin, DPT) یک پروتئین غنی از تیروزین ماتریکس خارج سلولی هست که وزن ۲۲ کیلو دالتونی دارد (۱۲). این پروتئین اولین بار در پوست گاو شناسایی و مشخص گردید با فاکتور رشد تغییردهنده بتا (Transforming Growth Factor Beta 1, TGFβ1)، فیبرونکتین و دکورین در ارتباط است (۱۳). DPT بر ماتریکس خارج سلولی از طریق توانایی آن در افزایش پلیمریزاسیون فیبرینوژن و کلاژن و از طریق تعاملات آن با دکورین و TGF-β تأثیر می‌گذارد و در نهایت منجر به افزایش فعالیت بیولوژیکی TGF-β می‌شود (۱۴). DPT با توجه به نقشی که در اتصال سلول به سلول و توسعه ماتریکس خارج سلولی دارد، چندین فرآیند فیزیولوژیکی مهم را تنظیم می‌کند (۱۵). مهار DPT با طیفی از بیماری ها از جمله اسکلروز سیستمیک، لیومیوم رحم، فیبروز پوستی و چندین سرطان همراه است (۱۵). DPT همچنین متاستاز کارسینوم سلول سنگفرشی دهان را مهار می کند، اگرچه مکانیسم این اثرات مشخص نشده است (۱۶).

به نظر می‌رسد پروتئین‌های موجود در ماتریکس نقش ساختاری داشته باشند، DPT یکی از پروتئین‌های غیرکلاژنی ماتریکس خارج سلولی است. موش‌های دارای نقص در DPT یک فنوتیپ مشابه با سندرم اهلرز-دانلوس

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

را نشان می دهند که همراه با میکروفیبریل‌های کلاژن ضعیف و حساسیت پوستی به تنش‌های مکانیکی است(۱۷)؛ بنابراین DPT نقش مهمی در حفظ یکپارچگی بافت‌ها دارد. پیشرفت‌های اخیر اهمیت تعاملات سلول با ماتریکس خارج سلولی را برجسته کرده است. ماتریکس خارج سلولی یک شبکه پیچیده و کاربردی است که می‌تواند به طور همزمان با گیرنده های سطح سلولی تعامل داشته باشد. دکورین، یک پروتئوگلیکان کوچک غنی از لوسین و شریک اتصال DPT، باعث جلوگیری از رشد سلول‌های سرطان سینه شده و مانع از متاستاز آن ها به ریه می شود (۱۶).

درماتوپونتین یک جزء مهم از ماتریکس خارج سلولی است و به نظر می‌رسد مسئول معماری ماتریکس و تعاملات ماتریکس-سلول باشد. گزارش شده است که DPT از طریق تنظیم تولید فیبرهای کلاژن و فیبرونکتین در تکامل و پیشرفت تومورها نقش دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بیان این پروتئین در کارسینوم سلول سنگفرشی دهان کاهش می یابد و این کاهش بیان با اتصال و تهاجم سلولی در ارتباط است(۱۶). مطالعه دیگری نشان داد که این پروتئین با غیرفعال سازی مسیر پیام‌رسانی Wnt تکثیر سلول‌های سرطانی کبد را متوقف می‌نماید (۱۸). همچنین مشخص شده است که DPT می‌تواند مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان کبد را از طریق تعامل با پروتئین‌های اینتگرین مهار کند (۱۸). اکثر مطالعات انجام شده به نقش این پروتئین در متاستاز و تهاجم سلولی تأکید دارند؛ اما مکانیسم جزئی این عمل به روشنی مشخص نشده است (۱۹).

در مطالعه‌ای که با استفاده از میکروآرایه به منظور شناسایی الگوی بیان ژن ها در سرطان معده انجام شد مشخص گردید که بیان ژن DPT برخلاف سایر ژن های مورد بررسی، در تمام مراحل و درجات سرطان معده کاهش می یابد. این گروه نتیجه‌گیری کردند که الگوی بیان ثابت در تمام زیر گروه های سرطان ممکن است نشان دهد که این ژن ها در بسیاری از مسیرهای بیولوژیکی اصلی دخیل در شکل گیری و پیشرفت سرطان شرکت می‌کنند. هر چند در برخی از مطالعات قبلی کاهش بیان این ژن در سرطان معده مشاهده شده است (۲۰)؛ اما هنوز اطلاعات دقیقی در رابطه با بیان این ژن در سرطان معده در دسترس نیست. هدف از انجام مطالعه حاضر بررسی تغییرات بیان ژن DPT در بافت توموری و حاشیه توموری معده و همچنین ارزیابی نقش بیان این ژن به عنوان یک مارکر آگهی دهنده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با مصوبه اخلاق به شناسه IR.AJAUMS.REC.1400.278 و بر روی ۵۰ نمونه بافت توموری و بافت حاشیه توموری انجام گردید. این نمونه‌ها از بانک تومور بیمارستان امام خمینی (ره) در شهر تهران تهیه گردید و از بیمارانی به دست آمده بود که در انستیتو کانسر تحت عمل جراحی سرطان معده قرار گرفته بودند. معیار ورود نمونه به مطالعه، آدنوکارسینوم های معده از نوع منتشره بودند که قبل از جراحی تحت شیمی درمانی قرار نگرفته باشند. نمونه ها با استفاده از تانک ازت به آزمایشگاه منتقل شده و تا انجام آزمایش‌ها در فریزر با دمای ۸۰- درجه سلیسیوس نگهداری شدند.

استخراج RNA و سنتز cDNA

RNA تام طبق پروتکل محلول استخراج RNA (RNX-plus) شرکت سیناژن (ایران) و بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استخراج گردید. قبل از انجام استخراج نمونه های بافتی با استفاده از نیتروژن مایع و هاون به صورت پودر درآمد. RNA استخراج شده با استفاده از ژل الکتروفورز (دنا ژن تجهیز، ایران) و دستگاه نانودراپ (Thermo scientific، آمریکا) تحت کنترل کیفی و کمی قرار گرفت و تا مرحله سنتز cDNA در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. جهت ساخت cDNA

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

از کیت شرکت BIOFACT (کره) استفاده گردید. برای اینکار ۱۰۰۰ نانوگرم از RNA استخراج شده با Master Mix، Random Hexamer و الیگو dT مخلوط شده و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد (جهت رونویسی معکوس) انکوبه گردید. در نهایت مخلوط واکنش به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی گراد (جهت غیرفعال شدن آنزیم نسخه بردار معکوس توسط تیمار حرارتی) تیمار شد (ترموسایکلر ABI مدل Veriti، آمریکا). محصول حاصل در ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید.

بررسی میزان بیان ژن

سطوح بیان ژن ها با تکنیک qRT-PCR و به وسیله ترموسایکلر StepOnePlus شرکت Applied Biosystems (آمریکا) اندازه‌گیری شد. حجم نهایی هرکدام از واکنش‌ها ۲۰ میکرولیتر بود که شامل ۱۰ میکرولیتر مسترمیکس Biofact، یک میکرولیتر از هر کدام از پرایمرهای رو به جلو و رو به عقب، ۶ میکرولیتر آب عاری از نوکلئاز و همچنین ۲ میکرولیتر از cDNA ساخته شده بود. دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه سانتی گراد و به مدت ۱۵ دقیقه انجام گردید. در ادامه ۴۰ چرخه تکثیر شامل دناتوراسیون در دمای ۹۰ درجه به مدت ۲۰ ثانیه و اتصال و طویل سازی در دمای ۶۰ درجه به مدت ۴۰ ثانیه انجام شد. در نهایت بررسی منحنی ذوب در دمای ۶۰ تا ۹۵ درجه سانتی گراد انجام شد. کمی سازی نسبی بیان ژن ها با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ انجام گردید. در این تحقیق بر اساس مطالعات قبلی از ژن GAPDH به عنوان ژن کنترل داخلی استفاده شد. طراحی پرایمر با توجه به توالی ژن های انسانی و با استفاده از ابزار Primer BLAST و سایت NCBI انجام گردید. توالی پرایمرها درجدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱: توالی و ویژگی های پرایمرهای مورد استفاده

ژن	پرایمر	توالی	اندازه محصول
GAPDH	رو به جلو	ACACCCACTCCTCCACCTTTG	۱۱۲ جفت باز
	رو به عقب	TCCACCACCCTGTTGCTGTAG	
DPT	رو به جلو	GGCAGTTTTACTGTTGTCGCTACA	۹۵ جفت باز
	رو به عقب	CATGTCCATTTCCTCACCATAGTG	

داده کاوی (Data Mining) بیوانفورماتیکی بیان ژن

به منظور بررسی بیشتر تغییرات بیان ژن DPT در نمونه‌های سالم و سرطانی از دو پایگاه داده بیوانفورماتیکی دیگر استفاده شد. در ابتدا خوانش های توالی یابی مربوط به ۸۰ جفت نمونه آدنوکارسینوم معده و بافت سالم مجاور آن از پایگاه داده های بیانی (Gene Expression Omnibus, GEO) بازیابی گردید (۲۱). پس از مراحل کنترل کیفی داده ها و حذف خوانش های بی کیفیت پایین، از نرم افزار Hisat2 جهت مکان یابی این خوانش ها بر روی ژنوم مرجع استفاده گردید (۲۲). جهت تخمین دقیق‌تر میزان بیان ژن، خوانش های دوتایی با استفاده از نرم افزار MarkDuplicate حذف شدند (۲۳). در نهایت میزان بیان ژن DPT در هر کدام از نمونه ها بر حسب تعداد نسخه در هر میلیون خوانش (Transcript Per Million, TPM) محاسبه گردید. جهت بررسی همبستگی بیان ژن DPT با دیگر ژن ها، ارتباط بیان این ژن در ۱۶۰ نمونه با سایر ژن ها بررسی گردید. در نهایت ۴ ژن با بیشترین میزان همبستگی مثبت و منفی گزارش شد. همچنین میزان بیان ژن DPT در ۳۵ بافت سالم معده و ۳۶۱ بافت سرطانی معده از پایگاه داده اطلس ژنوم سرطان (The Cancer Genome Atlas, TCGA) بازیابی گردید (۲۴) و میزان بیان این ژن در مراحل مختلف سرطان مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز مدت زمان بقاء

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

با توجه به گذشت مدت زمان محدود از نمونه گیری‌های بالینی، امکان انجام آنالیزهای بقاء بر روی این بیماران وجود نداشت. به همین منظور اطلاعات میزان بیان ژن DPT و مدت زمان بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده مربوط به مطالعه‌های GSE29272، GSE15459، GSE14210، GSE51105 و GSE22377 از پایگاه داده کاپلان-مایر دریافت گردید (۲۵) و بر اساس این اطلاعات منحنی‌های مختلف مدت زمان بقاء برای بیماران رسم شد. این مطالعات در مجموع شامل اطلاعات بیان ژن و مدت زمان بقاء ۵۹۲ بیمار مبتلا به سرطان معده می باشند. این بیماران بر اساس میانه بیان ژن DPT در دو گروه بیان بالا و بیان پایین تقسیم‌بندی شده و مدت زمان بقاء آن‌ها سنجیده و مقایسه شد.

بررسی بیان ژن در بین سرطان‌ها (Pan-cancer)

به منظور بررسی تغییرات بیان ژن DPT در سرطان‌های مختلف داده‌های مربوط به اطلس ژنوم سرطان (TCGA) بازیابی گردید. سرطان‌هایی که تعداد نمونه آن‌ها در هر کدام از گروه‌های سالم و سرطانی کمتر از ۱۰ نمونه بود از آنالیز کنار گذاشته شد. در نهایت تغییرات بیان ژن DPT در کارسینوم اوروتلیال مثانه (BLCA)، کارسینوم تهاجمی پستان (BRCA)، آدنوکارسینوم کولون (COAD)، کارسینوم مری (ESCA)، کارسینوم سلول اسکواموس سر و گردن (HNSC)، کارسینوم سلول کروموفوب کلیه (KICH)، کارسینوم سلول رنال کلیه (KIRC)، کارسینوم سلول پاپیلاری کلیه (KIRP)، کارسینوم هپاتوسلولار کبد (LIHC)، آدنوکارسینوم ریه (LUAD)، کارسینوم سلول اسکواموس ریه (LUSC)، آدنوکارسینوم پروستات (PRAD)، آدنوکارسینوم رکتال (READ)، کارسینوم تیروئید (THCA)، آدنوکارسینوم معده (STAD) و کارسینوم اندومتریال رحم (UCEC) بررسی شد.

آنالیز آماری

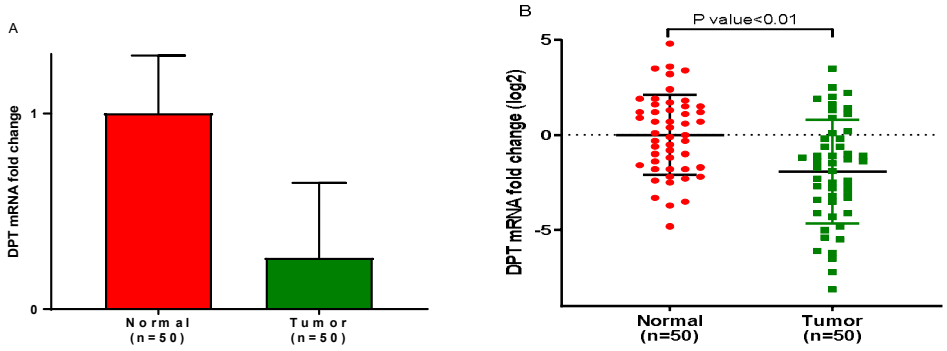
جهت بررسی آماری داده ها از نرم افزار GraphPad Prism نسخه ۸ استفاده شد. برای تعیین معنی دار بودن تغییرات بیان ژن از آزمون آماری T جفت شده برای نمونه‌های توموری و سالم به دست آمده از یک بیمار و از آزمون آماری T جفت نشده برای نمونه‌های توموری و سالم بیماران مختلف استفاده گردید. برای بررسی ارتباط میزان بیان ژن DPT با ویژگی‌های دموگرافیک و پاتولوژیکی بیماران از آزمون Chi–Square استفاده شد. همچنین برای تعیین معنی دار بودن تفاوت مدت زمان بقاء در بیماران با بیان بالا و پایین ژن DPT از آزمون Mantel–Cox استفاده گردید. جهت بررسی ارتباط بیان بین ژن DPT با ژن های دیگر از ضریب همبستگی پیرسون استفاده گردید. در تمامی موارد $P<۰/۰۵$ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

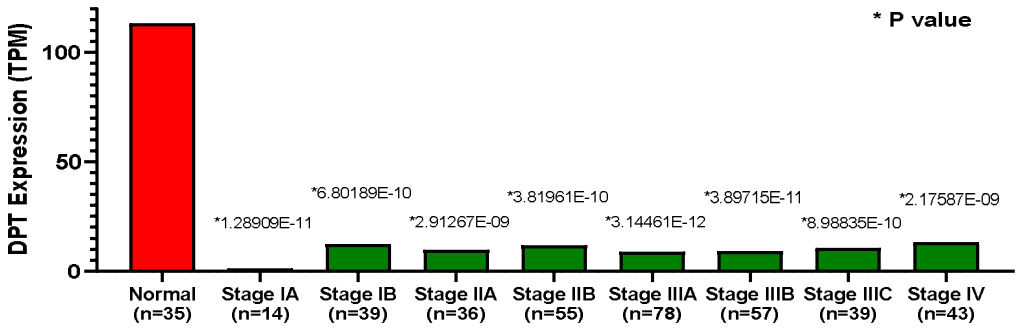
مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن DPT در نمونه های تومور معده نسبتا به بافت حاشیه تومور به میزان یک چهارم کاهش بیان دارد (شکل ۱-A). بررسی آماری این تغییرات نشان داد این میزان کاهش بیان از لحاظ آماری معنی‌داری ($P<۰/۰۱$) است (شکل ۱-B). همین یافته در آنالیز نتایج توالی یابی کل ترانسکریپوم نیز تکرار شد و مشخص گردید در تمامی مراحل سرطان معده میزان بیان ژن DPT نسبت به بافت سالم کاهش معنی داری دارد (شکل ۲). همچنین آنالیز نتایج RNA-seq در ۸۰ جفت نمونه بیماران مبتلا به سرطان معده نشان داد که بیان این ژن در نمونه‌های توموری کاهش چشمگیری ($P<۰/۰۰۱$) نسبت به نمونه‌های بافت سالم مجاور دارد (شکل ۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

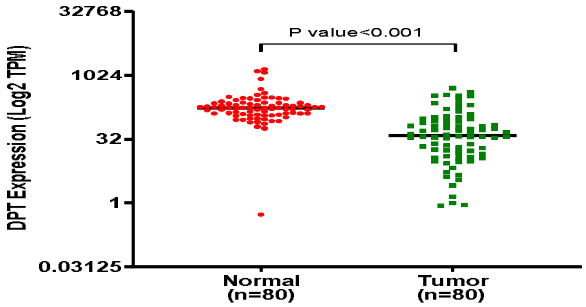
[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]



شکل ۱. تغییرات بیان ژن DPT در نمونه های بالینی بیماران مبتلا به سرطان معده. میزان بیان این ژن در نمونه های تومور ۲۶/. نمونه های حاشیه تومور است (A)، آزمون آماری T جفت شده نشان از کاهش معنی‌دار (P<۰/۰۱) بیان ژن در نمونه‌های توموری دارد (B).



شکل ۲. بیان ژن DPT در مراحل مختلف سرطان معده. بررسی بیان این ژن با استفاده از آزمون آماری T جفت نشده در تمامی مراحل سرطان معده نسبت به بافت حاشیه تومور کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۵) را نشان می‌دهد.

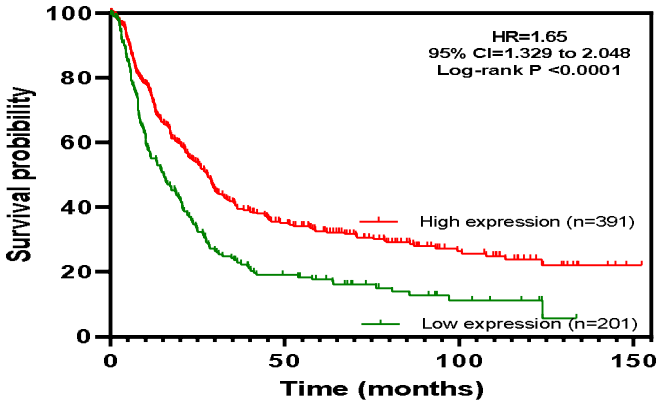


شکل ۳. بیان ژن DPT در بافت های سالم و سرطانی یک کوهورت با ۸۰ بیمار مبتلا به سرطان معده. بیان این ژن در ۸۰ جفت نمونه تومور و حاشیه تومور از بیماران پایگاه داده GEO کاهش چشمگیری نشان داد. بررسی با استفاده از آزمون آماری T جفت شده کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) را نشان می‌دهد.

آنالیز کاپلان-مایر به منظور بررسی ارتباط بیان ژن DPT با طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده انجام گردید و مشخص شد بیمارانی که در گروه بیان بالاتر ژن قرار دارند احتمال بقاء بیشتری نسبت به بیماران گروه بیان پایین دارند (P<۰/۰۰۱). میانگین مدت زمان بقاء کلی در بیماران گروه بیان بالا ۲۸ ماه و در بیماران گروه بیان پایین ۱۵ ماه بود (شکل ۴).

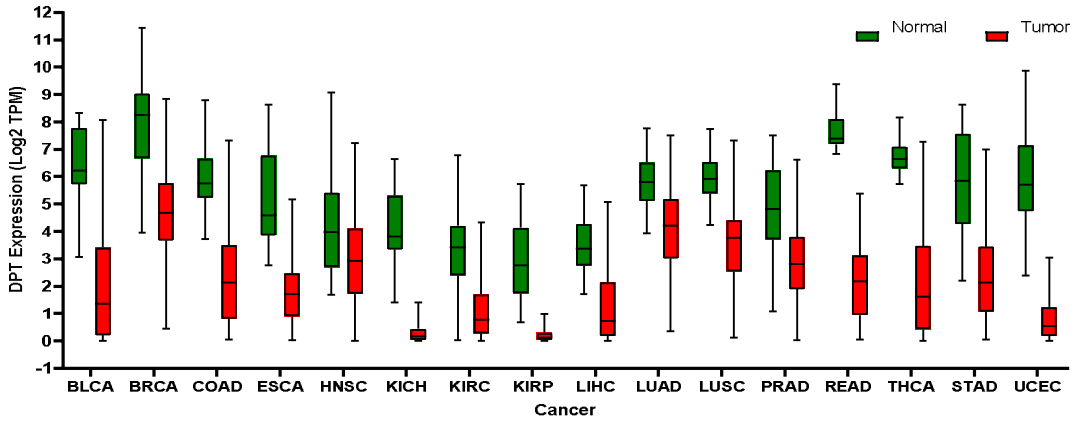
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]



شکل ۴. احتمال بقاء بیماران مبتلا به سرطان معده در دو گروه بیان بالا و پایین ژن DPT. بقاء کلی بیماران با بیان بالای ژن DPT نسبت به بیماران با بیان پایین این ژن بالاتر است. با استفاده از آزمون Mantel–Cox مشخص گردید اختلاف بین دو گروه از لحاظ آماری نیز معنی‌دار (P<۰/۰۰۰۱) است.

با توجه به کاهش بیان این ژن در چندین کوهورت بیماران مبتلا به سرطان معده و برای به دست آوردن دیدگاه کلی در رابطه با تغییرات بیان ژن DPT در سرطان‌های مختلف، آنالیز بین سرطانی انجام شد. همان‌طور که در شکل ۵ مشاهده می‌شود، مشخص گردید در تمامی موارد بررسی‌شده شامل؛ کارسینوم اوروتلیال مثانه، کارسینوم تهاجمی پستان، آدنوکارسینوم کولون، کارسینوم مری، کارسینوم سلول اسکواموس سر و گردن، کارسینوم سلول کروموفوب کلیه، کارسینوم سلول رنال کلیه، کارسینوم سلول پاپیلاری کلیه، کارسینوم هپاتوسلولار کبد، آدنوکارسینوم ریه، کارسینوم سلول اسکواموس ریه، آدنوکارسینوم پروستات، آدنوکارسینوم رکتال، کارسینوم تیروئید، آدنوکارسینوم معده و کارسینوم اندومتریال رحم ژن DPT به صورت کاهشی تنظیم می‌گردد.



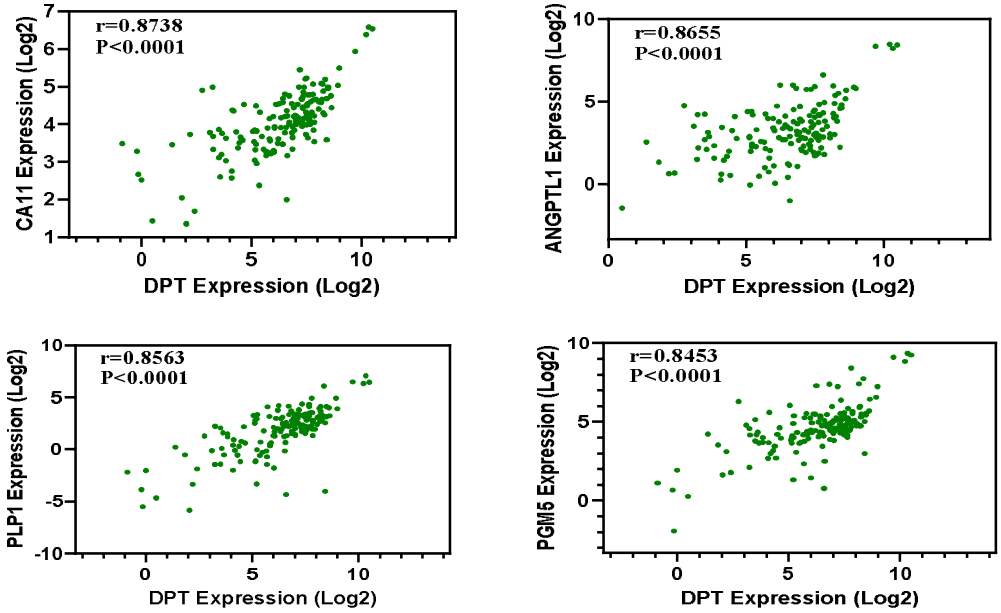
شکل ۵. تغییرات بیان ژن DPT در سرطان‌های مختلف نسبت به بافت های سالم. میزان بیان این ژن در تمامی سرطان های مورد بررسی به صورت کاهشی تنظیم شده است.

برای بررسی هم-بیانی مثبت و منفی ژن DPT با ژن‌های دیگر همبستگی بین بیان آن‌ها بررسی گردید. نتایج مطالعه ما نشان داد که چهار ژن CA11، ANGPTL1، PLP1 و PGM5 به ترتیب بیشترین همبستگی مثبت بیان را با ژن

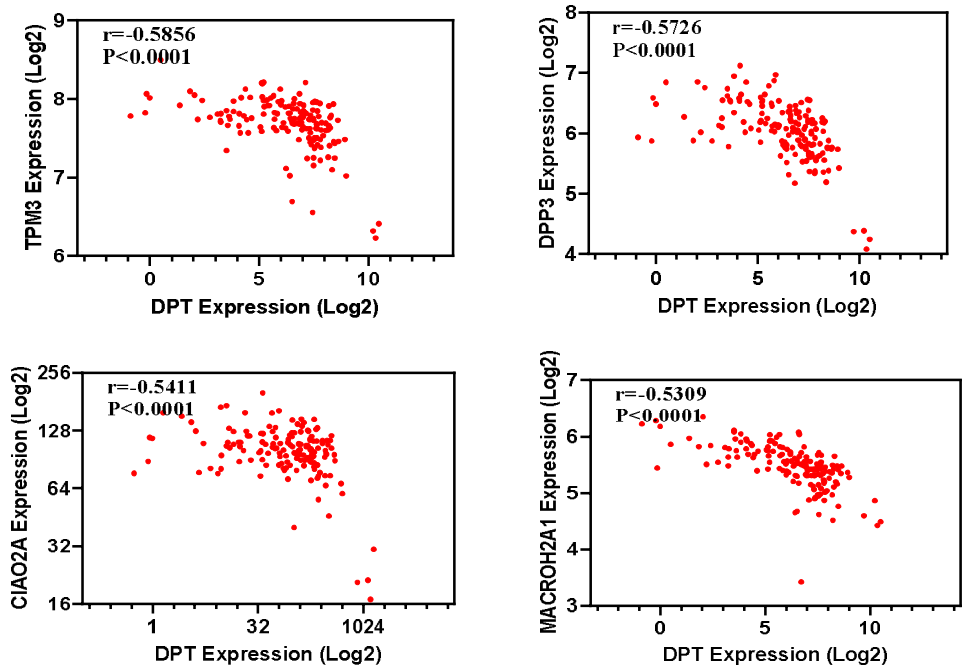
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

DPT دارنـد (شـکل ۶)، در مقابـل ژن‌هـای TPM3، DPP3، CIAO2A و MACROH2A1 بـه ترتیـب بالاترین همبستگی منفی بیان را با ژن DPT نشان دادند (شکل ۷).



شکل ۶. همبستگی مثبت بیان ژن DPT با ژن‌های دیگر. ژن‌های CA11، ANGPTL1، PLP1 و PGM5 به ترتیب بیشترین همبستگی مثبت بیان را با ژن DPT نشان دادند. جهت بررسی همبستگی از تحلیل همبستگی پیرسون استفاده گردید.



شکل ۷. همبستگی منفی بیان ژن DPT با ژن‌های دیگر. ژن‌های TPM3، DPP3، CIAO2A و MACROH2A1 به ترتیب بیشترین همبستگی منفی بیان را با ژن DPT نشان دادند. جهت بررسی همبستگی از تحلیل همبستگی پیرسون استفاده گردید.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

بررسی اطلاعات کلینیکوپاتولوژیکی ارتباطی بین میزان بیان ژن DPT و فاکتورهایی مانند سن، جنس، استعمال الکل و مواد مخدر، محل اولیه تومور، سطح تمایز تومور و متاستاز نشان نداد. در مقابل مشخص گردید که بیان کم‌تر ژن DPT با اندازه بزرگ‌تر تومور در ارتباط است (P=۰/۰۴۷) (جدول ۲).

جدول ۲. همبستگی میزان بیان ژن DPT با متغیرهای دموگرافیک و پاتولوژیکی بیماران

متغیر	بیان DPT		مقدار P
	بالا	پایین	
سن			
بالای ۶۳ سال	۱۲	۱۴	۰/۵۷۱۳
زیر ۶۳ سال	۱۳	۱۱	
جنس			
مرد	۱۳	۱۹	۰/۰۷۷۱
زن	۱۲	۶	
استعمال سیگار			
ندارد	۱۶	۲۰	۰/۲۰۷۷
دارد	۹	۵	
استعمال الکل			
ندارد	۲۳	۲۳	۰/۹۹۹۹
دارد	۲	۲	
استعمال مواد مخدر			
ندارد	۲۱	۲۳	۰/۳۸۵۱
دارد	۴	۲	
متاستاز			
ندارد	۲۲	۱۹	۰/۲۶۹۵
دارد	۳	۶	
محل تومور اولیه			
آنتروم	۷	۹	۰/۶۰۷۷
بدنه معده	۷	۹	
کاردیا	۸	۴	
فوندوس	۳	۳	
سطح تمایز			
خوب	۴	۵	۰/۹۲۹۳
متوسط	۵	۶	
ضعیف	۹	۷	
بدون تمایز	۷	۷	
اندازه تومور اولیه			
بیشتر از ۵/۸ سانتی متر	۱۰	۱۷	۰/۰۴۷۰
کمتر از ۵/۸ سانتی متر	۱۵	۸	

بحث

در سال‌های اخیر افزایش فهم مولکولی از پاتوژنز سرطان منجر به ارائه راهکارهای درمانی جدیدی برای مواجهه با انواع سرطان شده است. یکی از دیدگاه‌های نسبتا جدید استفاده از ژن‌های مهارکننده تومور و متاستاز به عنوان درمان های ضد سرطان است و این نوع تحقیقات در مطالعات بالینی و تجربی در حال انجام است (۲۶,۲۷).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

هدف مطالعه حاضر بررسی تغییرات و نقش بیان ژن DPT در سرطان معده بود.

ژن DPT متعلق به گروهی از ژن‌ها با عنوان ژن‌های مهارکننده متاستاز بوده و در بافت‌های مختلفی بیان می‌شود. این ژن دارای نقش‌هایی متعددی از جمله اتصالات و مهاجرت سلولی، تنظیم تکثیر سلولی و نقش در آپوپتوز است (۱۳, ۲۸, ۲۹). از این رو، ارتباط عدم تنظیم بیان این ژن با مختل شدن عملکرد سلولی و بیماری زایی منطقی به نظر می‌آید. مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن DPT در نمونه‌های تومور معده نسبت به بافت حاشیه تومور و همچنین در آنالیزهای بیوانفورماتیکی کاهش چشمگیری دارد. همچنین مشخص گردید این ژن در تمام مراحل سرطان معده به صورت کاهشی تنظیم می‌گردد.

همراستا با نتایج ما، لی و همکارانش گزارش نمودند که بیان این ژن در بافت کارسینوم هپاتوسلولار نسبت به بافت سال مجاور کمتر است (۳۰). همچنین گوو و همکارانش نشان دادند بیان DPT در طی سرطان پاپیلاری تیروئید به صورت کاهشی تنظیم می شود (۱۹). بررسی بیان ژن DPT در سرطان اندومتر نشان داد که بیان این ژن به طور چشمگیری در بافت سرطانی کاهش می یابد (۳۱). در یک مطالعه دیگر بیان ژن و پروتئین DPT در سلول های سرطانی کارسینوم دهان کاهش قابل توجهی نسبت به سلول‌های نرمال داشت. در همین رده سلولی افزایش و بیان دوباره DPT باعث افزایش چسبندگی و کاهش تهاجم سلولی گردید (۱۶).

ژن‌های گروه مهار کننده متاستاز، بر خلاف ژن های مهارکننده تومور دچار جهش نمی‌شوند بلکه در اکثر سرطان‌ها به صورت کاهشی تنظیم می شوند (۳۲). نتیجه آنالیز بین سرطانی ما نیز نشان داد که بیان ژن DPT در همه سرطان های مورد بررسی به صورت کاهشی تنظیم می‌گردد. با توجه به این موضوعات می‌توان فرض نمود در صورت بازگشت بیان این ژن‌ها (re-expression) رشد و تهاجم تومور متوقف خواهد شد. در همین راستا مشخص شده است که افزایش بیان DPT باعث مهار تکثیر سلولی و کاهش رشد کارسینوم هپاتوسلولار می شود (۱۸)؛ بنابراین ژن درمانی DPT می تواند به عنوان یک درمان مکمل در سرطان‌های بدخیم مدنظر باشد.

مطالعات نشان داده‌اند که تغییرات اپی ژنتیکی مانند متیلاسیون DNA و اصلاح هیستون ها اصلی‌ترین عوامل تنظیم کننده بیان ژن ها می باشند (۳۳). فو و همکارانش به منظور بررسی نقش هر کدام از این فرایندها در تغییر بیان ژن DPT از دو عامل دمتیلاسیون و مهار کننده داستیلاز در رده های سلولی سرطانی و نرمال استفاده کردند. نتایج این گروه نشان داد که بیان کاهش یافته ژن DPT در سلول‌های سرطانی در اثر تیمار با عامل دمتیلاسیون (۵-آزا ۲-دئوکسی سیتیدین) به سطح طبیعی بر می‌گردد، در حالی که عامل داستیله کننده تاثیری در بیان ژن نداشت. جالب تر آنکه عامل دمتیلاسیون نقشی در بیان ژن در سلول های نرمال نشان نداد (۳۴). بررسی ساختار ژنومی DPT وجود یک جزیره CpG را در ناحیه پروموتر این ژن تائید کرده است. با توجه به این موارد به نظر می‌رسد در سلول‌های سرطانی متیلاسیون ناحیه پروموتر عامل اصلی کاهش بیان ژن DPT باشد (۳۰, ۳۴).

نتایج آنالیز کاپلان-مایر نشان داد بیمارانی که بیان بالاتر ژن DPT را دارند به وضوح بقاء کلی بیشتری دارند. یافته مشابهی در مورد ارتباط طول عمر بیماران مبتلا به کارسینوم هپاتوسلولار و بیان این ژن گزارش شده است (۱۸). در مجموع این یافته های نشان می دهند که تنظیم کاهشی بیان ژن DPT در برخی سرطان‌ها با پیش‌آگهی بد همراه است.

بررسی اطلاعات کلینیکوپاتولوژیکی ارتباطی بین میزان بیان ژن DPT و فاکتورهایی مانند سن، جنس، استعمال الکل و مواد مخدر، محل اولیه تومور، سطح تمایز تومور و متاستاز سرطان معده نشان نداد. در مقابل مشخص گردید که بیان کم تر ژن DPT با اندازه بزرگ تر تومور در ارتباط است. در یک مطالعه دیگر که بر روی سرطان کارسینوم دهان انجام گردید، بیان پایین این ژن با متاستاز به گره‌های لنفاوی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

در ارتباط بود (۱۶). همچنین مشخص‌شده است که کاهش بیان DPT با تمایز کمتر، عمق تهاجم و درجه تومور بیشتر در سرطان اندومتر مرتبط است (۳۱).

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد بیان ژن DPT در سرطان معده به صورت کاهشی تنظیم می شود و این کاهش بیان با طول عمر بیماران در ارتباط است. با توجه این یافته‌ها حاضر می‌توان نتیجه‌گیری نمود که بیان ژن DPT به عنوان یک مارکر پیش آگهی در سرطان معده استفاده مطرح است و ژن‌درمانی DPT و بازگشت بیان آن می‌تواند به عنوان یکی از گزینه های درمانی سرطان معده در کنار سایر روش‌های درمانی در نظر باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارتش جهت حمایت مالی از این تحقیق تقدیر و تشکر می گردد. هیچ‌کدام از نویسندگان این مقاله تعارض منافعی برای انتشار آن ندارند.

References

1.Joshi SS, Badgwell BD. Current treatment and recent progress in gastric cancer. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):264-79.
2.Garcia Pelaez J, Barbosa Matos R, Gullo I, Carneiro F, Oliveira C. Histological and mutational profile of diffuse gastric cancer: current knowledge and future challenges. Molecular oncology. 2021;15(11):2841-67.
3.Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. International journal of molecular sciences. 2020;21(11):4012.
4.Grabsch HI, Tan P. Gastric cancer pathology and underlying molecular mechanisms. Digestive surgery. 2013;30(2):150-8.
5.Díaz P, Valenzuela Valderrama M, Bravo J, Quest AF. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. Frontiers in microbiology. 2018;9:5.
6.Bouras E, Tsilidis KK, Triggi M, Siargkas A, Chourdakis M, Haidich A-B. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. Nutrients. 2022;14(9):1764.
7.Marimuthu A, Jacob HK, Jakharia A, Subbannayya Y, Keerthikumar S, Kashyap MK, et al. Gene expression profiling of gastric cancer. Journal of proteomics & bioinformatics. 2011;4(4):74.
8.Behroozi J, Shahbazi S, Bakhtiarizadeh MR, Mahmoodzadeh H. ADAR expression and copy number variation in patients with advanced gastric cancer. BMC gastroenterology. 2020;20(1):1-9.
9.Behroozi J, Shahbazi S, Bakhtiarizadeh MR, Mahmoodzadeh H. Genome-Wide Characterization of RNA Editing Sites in Primary Gastric Adenocarcinoma through RNA-Seq Data Analysis. International Journal of Genomics. 2020;2020.
10.Tan IB, Ng I, Tai WM, Tan P. Understanding the genetic basis of gastric cancer: recent advances. Expert review of gastroenterology & hepatology. 2012;6(3):335-41.
11.Ooi CH, Ivanova T, Wu J, Lee M, Tan IB, Tao J, et al. Oncogenic pathway combinations predict clinical prognosis in gastric cancer. PLoS genetics. 2009;5(10):e1000676.
12.Krishnaswamy VR, Korrapati PS. Role of dermatopontin in re-epithelialization: implications on keratinocyte migration and proliferation. Scientific reports. 2014;4(1):1-6.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

13.Okamoto O, Fujiwara S. Dermatopontin, a novel player in the biology of the extracellular matrix. Connective tissue research. 2006;47(4):177-89.
14.Takeda U, Utani A, Wu J, Shinkai H, Adachi E, Koseki H, et al. Targeted disruption of dermatopontin causes abnormal collagen fibrillogenesis. Journal of investigative dermatology. 2002;119(3):678-83.
15.Sidgwick G, Bayat A. Extracellular matrix molecules implicated in hypertrophic and keloid scarring. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012;26(2):141-52.
16.Yamatoji M, Kasamatsu A, Kouzu Y, Koike H, Sakamoto Y, Ogawara K, et al. Dermatopontin: a potential predictor for metastasis of human oral cancer. International journal of cancer. 2012;130(12):2903-11.
17.Takeda U, Utani A, Wu J, Adachi E, Koseki H, Taniguchi M, et al. Targeted disruption of dermatopontin causes abnormal collagen fibrillogenesis. J Invest Dermatol. 2002;119(3):678-83.
18.Liu S, Qiu J, He G, Geng C, He W, Liu C, et al. Dermatopontin inhibits WNT signaling pathway via CXXC finger protein 4 in hepatocellular carcinoma. Journal of Cancer. 2020;11(21):6288.
19.Guo Y, Li H, Guan H, Ke W, Liang W, Xiao H, et al. Dermatopontin inhibits papillary thyroid cancer cell proliferation through MYC repression. Molecular and cellular endocrinology. 2019;480:122-32.
20.Cui J, Li F, Wang G, Fang X, Puett JD, Xu Y. Gene-expression signatures can distinguish gastric cancer grades and stages. PloS one. 2011;6(3):e17819.
21.Clough E, Barrett T. The gene expression omnibus database. Statistical genomics: Springer; 2016. p. 93-110.
22.Kim D, Langmead B, Salzberg SL. HISAT: a fast spliced aligner with low memory requirements. Nature methods. 2015;12(4):357.
23.Ebbert MT, Wadsworth ME, Staley LA, Hoyt KL, Pickett B, Miller J, et al. Evaluating the necessity of PCR duplicate removal from next-generation sequencing data and a comparison of approaches. BMC bioinformatics. 2016;17(7):239.
24.Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge. Contemporary oncology. 2015;19(1A):A68.
25.Szász AM, Lánczky A, Nagy Á, Förster S, Hark K, Green JE, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients. Oncotarget. 2016;7(31):49322.
26.Morris LG, Chan TA. Therapeutic targeting of tumor suppressor genes. Cancer. 2015;121(9):1357-68.
27.Liu Y, Wu W, Yiyao W, Han S-S, Yuan Y, Huang J, et al. Recent development of gene therapy for pancreatic cancer using the non-viral nanovectors. Biomaterials Science. 2021.
28.Liu X, Meng L, Shi Q, Liu S, Cui C, Hu S, et al. Dermatopontin promotes adhesion, spreading and migration of cardiac fibroblasts in vitro. Matrix Biology. 2013;32(1):23-31.
29.Lu B, Mahmud H, Maass AH, Yu B, van Gilst WH, de Boer RA, et al. The Plk1 inhibitor BI 2536 temporarily arrests primary cardiac fibroblasts in mitosis and generates aneuploidy in vitro. PloS one. 2010;5(9):e12963.
30.Li X, Feng P, Ou J, Luo Z, Dai P, Wei D, et al. Dermatopontin is expressed in human liver and is downregulated in hepatocellular carcinoma. Biochemistry (Moscow). 2009;74(9):979-85.
31.Huang H, Hao Z, Long L, Yin Z, Wu C, Zhou X, et al. Dermatopontin as a potential pathogenic factor in endometrial cancer. Oncology Letters. 2021;21(5):1-8.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]

32.Khan I, Steeg PS. Metastasis suppressors: functional pathways. Laboratory investigation. 2018;98(2):198-210.
33.Baylin SB, Jones PA. A decade of exploring the cancer epigenome—biological and translational implications. Nature Reviews Cancer. 2011;11(10):726-34.
34.Fu Y, Feng M-X, Yu J, Ma M-Z, Liu X-J, Li J, et al. DNA methylation-mediated silencing of matricellular protein dermatopontin promotes hepatocellular carcinoma metastasis by α3β1 integrin-Rho GTPase signaling. Oncotarget. 2014;5(16):6701.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-09-15]

[DOI: 10.61186/sjku.29.2.24]