Identifying Mechanisms of Radiation Resistance in Glioblastoma Using Bioinformatic and Molecular-Cellular Approaches

Arezou Eshaghabadi Niasari[1,2], Tahereh Foroutan[1*], Ali Gorji[2,3*], Noor Mohammad Meshkinkhood[2]

[1]Department of Animal Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]Epilepsy Research Center, Department of Neurosurgery, Westfälische Wilhelms-Universitat Münster, Münster, Germany

Article Info:

Received: **11 June 2025** ***Revised:*** **16 Aug 2025** ***Accepted*****: 30 Nov 2025**

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma (GBM) represents the most common and aggressive malignant brain tumor in adults, characterized by poor responsiveness to both radiotherapy and chemotherapy. The average survival duration for affected patients ranges from 14 to 20 months. This study aims to elucidate the molecular underpinnings of radiation resistance in GBM by integrating bioinformatic analyses with experimental laboratory approaches. ***Materials and Methods:*** Analysis of gene expression datasets identified four candidate genes (KLF10, THBS1, NFYB, OSR1). Human GBM cells were cultured, irradiated with 6 Gy, and processed for RNA isolation and qPCR to evaluate gene expression. ***Results:*** Our results showed that OSR1 expression was significantly increased, while THBS1 levels were decreased in radiation-resistant cells compared to control samples; however, KLF10 and NFYB did not exhibit significant changes. ***Conclusion:*** These findings implicate OSR1 and THBS1 as potential biomarkers of radiation resistance. Further investigations into their pathways could help in developing targeted therapies for GBM.

Keywords:

1. Glioma
2. Cell Culture Techniques
3. Computational Biology
4. Genes

Corresponding Author: Tahereh Foroutan and Ali Gorji

Email: *foroutan@khu.ac.ir, gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

شناسایی مکانیسم‌های مقاومت به پرتو در گلیوبلاستوما با استفاده از رویکردهای بیوانفورماتیکی و مولکولی– سلولی

آرزو اسحق آبادی نیاسری[۱،۲]، طاهره فروتن[۱*]، علی گرجی[۲،۳*]، نور محمد مشکین خود[۲]

[۱]گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران
[۳]مرکز تحقیقات صرع، گروه جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه مونستر، مونستر، آلمان

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۲۱ خرداد ۱۴۰۴ **اصلاحیه:** ۲۵ مرداد ۱۴۰۴ **پذیرش:** ۹ آذر ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: گلیوبلاستوما (GBM) شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور بدخیم مغزی در بزرگسالان است که با پاسخ‌دهی ضعیف به پرتودرمانی و شیمی‌درمانی شناخته می‌شود. میانگین بقای بیماران مبتلا بین ۱۴ تا ۲۰ ماه گزارش شده است. هدف این مطالعه، تبیین سازوکارهای مولکولی مرتبط با مقاومت به پرتو در GBM از طریق ادغام تحلیل‌های بیوانفورماتیکی با رویکردهای آزمایشگاهی است. **مواد و روش‌ها:** تحلیل مجموعه‌داده‌های بیان ژنی چهار ژن کاندید (KLF10، THBS1، NFYB، OSR1) را شناسایی کرد. سلول‌های انسانی GBM کشت داده شدند، با دوز ۶ گری پرتودهی شدند و سپس برای استخراج RNA و انجام qPCR به‌منظور ارزیابی بیان ژن مورد پردازش قرار گرفتند. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که بیان OSR1 به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است، در حالی‌که سطح THBS1 در سلول‌های مقاوم به پرتو نسبت به نمونه‌های کنترل کاهش نشان داد؛ با این حال، KLF10 و NFYB تغییرات قابل توجهی را نشان ندادند. **نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد که OSR1 و THBS1 می‌توانند به‌عنوان بیومارکرهای بالقوه مقاومت به پرتو مطرح شوند. بررسی‌های بیشتر در خصوص مسیرهای مرتبط با این ژن‌ها می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند برای GBM کمک کند.

واژه‌های کلیدی:

۱- گلیوما
۲- روش‌های کشت سلول
۳- زیست‌شناسی محاسباتی
۴- ژن‌ها

*نویسنده مسئول: طاهره فروتن، علی گرجی

پست الکترونیک: *foroutan@khu.ac.ir, gorjial@uni-muenster.de*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

مقدمه

گلیوبلاستوم[1] (GBM) شایع‌ترین تومور بدخیم مغزی اولیه در بزرگسالان است که با میزان بروز سالانه ۳/۱ در ۱۰۰/۰۰۰ نفر، حدود ۴۵/۶ درصد از تومورهای مغزی بدخیم را تشکیل می‌دهد (۱). این تومور به دلیل تهاجمی بودن، ناهمگنی ژنتیکی و مقاومت به درمان‌های استاندارد شامل جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی با تموزولومایید، یکی از چالش‌های اصلی در انکولوژی عصبی است (۲، ۳). میانگین بقای کلی بیماران پس از تشخیص اولیه بین ۱۴ تا ۲۰ ماه است و عود تومور تقریباً اجتناب‌ناپذیر است (۴، ۵).

مقاومت به پرتودرمانی در GBM به عوامل متعددی از جمله ترمیم قوی DNA، فعال‌سازی مسیرهای پیام رسانی[2] ضدآپوپتوزی و شرایط میکرومحیط تومور مانند هیپوکسی نسبت داده می‌شود (۶، ۷). مسیرهای پیام رسانی مانند PI3K-Akt، Wnt و فاکتورهای رونویسی مانند NFYB و FOXG1 در تنظیم تکثیر، تهاجم و مقاومت درمانی نقش دارند (۸-۱۰). پروتئین‌های ضدآپوپتوزی مانند sur-vivin و شرایط کمبود اکسیژن[3] نیز به بقای سلول‌های سرطانی در برابر پرتودرمانی کمک می‌کنند (۱۱، ۱۲). سد خونی-مغزی[4] (BBB) دسترسی داروهای شیمی‌درمانی را محدود کرده و اثربخشی درمان را کاهش می‌دهد (۱۳).

مطالعات بیوانفورماتیکی اخیر ژن‌های دخیل در مقاومت پرتویی مانند AHIF، SNHG18 و TALNEC2 را شناسایی کرده‌اند (۱۶-۱۴). ژن KLF10 به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور در سرطان‌های مختلف شناخته شده و از طریق پیام رسانی TGF-β آپوپتوز را القا می‌کند (۱۸، ۱۷). THBS1 یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج‌سلولی، در تنظیم رگ‌زایی، تهاجم و پاسخ ایمنی نقش دارد و در GBM با پیش‌آگهی ضعیف مرتبط است (۲۰، ۱۹). ژن NFYB در مقاومت دارویی و تهاجم تومور دخیل است، در حالی که OSR1 به‌عنوان ژن سرکوب‌کننده تومور در سرطان‌های مختلف گزارش شده است (۲۵-۲۱). با توجه به پیش‌آگهی ضعیف GBM و محدودیت‌های درمانی موجود، شناسایی مکانیسم‌های مولکولی مقاومت به پرتودرمانی می‌تواند به توسعه درمان‌های هدفمند و بهبود بقای بیماران کمک کند. این مطالعه با ترکیب تحلیل بیوانفورماتیکی و آزمایش‌های سلولی و مولکولی، ژن‌های کلیدی دخیل در ایجاد مقاومت به پرتودرمانی GBM را شناسایی و نقش آنها را با آزمایش‌های مولکولی- سلولی تأیید نمود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با استفاده از ترکیبی از تحلیل بیوانفورماتیکی، آزمایش‌های مولکولی- سلولی جهت شناسایی ژن‌های دخیل در ایجاد مقاومت به پرتودرمانی در GBM طراحی شد. داده‌های بیان ژن سلول‌های GBM مقاوم و غیرمقاوم به پرتودرمانی تحلیل شدند و ژن‌های کاندیدا با آزمایش‌های مولکولی- سلولی تأیید شدند.

تحلیل بیوانفورماتیکی

مجموعه داده‌های[5] بیان ژن GSE207002 و GSE199862 موجود در پایگاه داده[6] GEO انتخاب شدند. سپس آنالیز داده‌ها توسط Geo2R صورت گرفت و ژن‌های با بیان متفاوت (DEGs)[7] بین گروه‌های مقاوم به پرتو درمانی و کنترل شناسایی شد. Adjusted P-Value کوچکتر از ۰/۰۵ و بیان بیشتر یا کمتر از ۱/۵ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

با استفاده از سایت آنلاین Bioinformatics & Evolu-tionary Genomics (Venn diagram) ژن‌های مشترک بین DEGs و با استفاده از نرم‌افزار Pscan فاکتورهای رونویسی مرتبط و تنظیم کننده DEGs شناسایی شدند.

سپس از ابزار Enrichr برای آنالیز غنی‌سازی عملکردی[8] برای DEGs انجام شد تا مسیرها و فرایندهای سلولی و مولکولی دخیل در ایجاد مقاومت به پرتو درمانی شناسایی گردد. در این مطالعه ژن اونتولوژی[9]، مسیرها[10] و رونویسی ژنی[11] در دو گروه از ژن‌ها شامل ژن‌های دارای بیان بیشتر و کمتر نسبت به گروه کنترل، بررسی گردید. تحلیل ژن آنتولوژی (GO) در سه دسته فرآیندهای زیست شناسی[12]، اجزای سلولی و عملکرد مولکولی انجام شد. مسیرهای متابولیکی با پایگاه‌های KEGG، Reactome و WikiPathways بررسی شدند. تحلیل‌های رونویسی ژنی شامل بررسی miRNAها (miRTarBase، TargetScan) و فاکتورهای رونویسی (Transfac، Jas-par، Trrust) بود. ژن‌هایی با Adjusted P-Value بزرگتر از ۰/۰۵ و نمره kappa بیشتر از ۰/۴ به‌عنوان کاندیدا

[1] Glioblastoma multiform
[2] Signalling
[3] Hypoxia
[4] Blood-Brain Barrier
[5] Datasets
[6] Gene Expression Omnibus
[7] Differentially Expressed Genes
[8] Functional Enrichment
[9] Ontologies
[10] Pathway
[11] Transcription
[12] biologique

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

انتخاب شدند. در پایان به بررسی این ژن‌ها در مقالات چاپ شده پرداختیم تا اعتبار ژن‌ها را تایید یا رد کنیم.

کشت سلولی و پرتودهی

سلول‌های GBM انسانی از چهار نمونه بافت گلیوبلاستوم گرید ۴، متعلق به چهار بیمار (سه مرد و یک زن با میانگین سنی ۴۹ سال) استخراج شدند. تشخیص گلیوبلاستوم گرید ۴ در تمامی نمونه‌ها با استناد به گزارش پاتوبیولوژی تأیید شده است. تمامی بیماران پیش از نمونه‌برداری رضایت‌نامه آگاهانه کتبی را امضا کردند و این مطالعه با دریافت کد اخلاق از کمیته اخلاق پژوهشی دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی به شماره IR.KHU.REC.1403.104 انجام شده است. پس از انتقال نمونه‌های بافتی به اتاق کشت سلول، فرآیند هضم آنزیمی بافت‌ها توسط محلول تریپسین ۰/۲۵ درصد انجام شد و سلول‌های حاصل در چهار فلاسک T25، در محیط DMEM حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی کشت داده شدند. سپس فلاسک‌ها در انکوباتور با شرایط استاندارد (دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2) قرار گرفتند.پس از تکثیر کامل سلول‌ها (با تراکم بالای ۸۰ درصد) جهت طی مراحل پرتودهی به مرکز درمانی مدنظر منتقل شدند. در ابتدا قبل از پرتودهی، بخش پزشکی هسته‌ای محاسبات مربوطه به میزان و شدت نفوذ پرتو را متناسب با ابعاد، ضخامت و شفافیت ظرف انجام داده تا سلول‌ها دوز مناسب را دریافت کنند سپس سلول‌ها تحت نظارت متخصصان رادیوتراپی یک دوز اشعه با شدت ۶ گری دریافت کردند. در پایان دو گروه شامل سلول‌های پرتودهی‌شده (دوز ۶ گری با دستگاه شتاب‌دهنده خطی) و سلول های پرتودهی نشده (فلاسک دیگری از همان سلول‌ها ولی بدون پرتودهی) آماده شدند که هر کدام از این گروه‌ها دارای ۴ نمونه بودند.

استخراج RNA و qPCR

بعد از گذشت ۱۰ روز از زمان پرتودهی، RNA کلیه نمونه با استفاده از کیت استخراج (RNA Qiagen Germany) استخراج شد. به منظور حذف آلودگی DNA از RNA استخراج شده با استفاده از آنزیم DNase I (Qiagen, Germany) و طبق پروتکل کیت تحت تیمار قرار داده شد. سپس کیفیت و غلظت ۵۰۰-۵۰۰۰ نانوگرم RNA بدست آمده با دستگاه نانودراپ Thermo Scientific, USA اندازه‌گیری شد. در مرحله بعدی با استفاده از پروتکل کیت (High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit) شرکت (Applied Biosystems, USA) سنتز cDNA انجام گردید. پرایمرها با استفاده از (Primer Blast NCBI) و نرم‌افزار Oligo 7 طراحی و توسط شرکت پیشگام (ایران) سنتز شدند (جدول ۱). واکنش qPCR با استفاده از کیت (Solisbiodyne, Esto-

جدول ۱- پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه.

پرایمر	ژن	توالی (۳' → ۵')	دمای ذوب	اندازه محصول	دمای اتصال
OSR1-F	OSR1	GCAAGACCACCTGCGAGAC	۶۲/۳	۸۲	۵۹/۵
OSR1-R		GCAGAATCCTTTCCCACACTCT	۶۲/۵		
NFYB-F	NFYB	ATCATTGCGTGTACAGACCT	۶۰/۱	۸۷	۵۹/۵
NFYB-R		TGGCTTCTATTTCACACCGTTC	۶۰/۱		
KLF10-F	KLF10	TGACTCCACCTTACAGTCCTT	۶۰/۷	۷۸	۵۹/۵
KLF10-R		GTACAGTAGATGGCGCTGGT	۶۲/۱		
THBS1-F	THBS1	TGCTCCAATGCCACAGTTCC	۶۱/۵	۱۲۹	۵۹/۵
THBS1-R		CTGAATTCCATTGCCACAGCTC	۶۰/۹		

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

5x Hot FIREPOL Eva Green HRM Mix(nia و دستگاه Real time PCR (Biorad, USA) انجام شد. ژن actin-β به‌عنوان کنترل داخلی در نظر گرفته شد. نمودار Melt Peak برای تأیید اختصاصیت پرایمرها بررسی شد.

الکتروفورز و تأیید محصولات PCR

محصولات PCR روی ژل آگارز ۲ درصد همراه با مارکر وزن مولکولی (DNA Ladder, Thermo Scientific) الکتروفورز شدند تا صحت انجام PCR بررسی و اندازه محصولات تأیید شود.

تحلیل آماری

داده‌های qPCR با روش ($2^{-\Delta\Delta CT}$ Livak) تحلیل شدند. تفاوت‌های بیان ژن بین گروه‌های پرتودهی‌شده و کنترل با آزمون mann-whitney در نرم‌افزار Graph-Pad Prism 9 (GraphPad Software, USA) ارزیابی شد. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

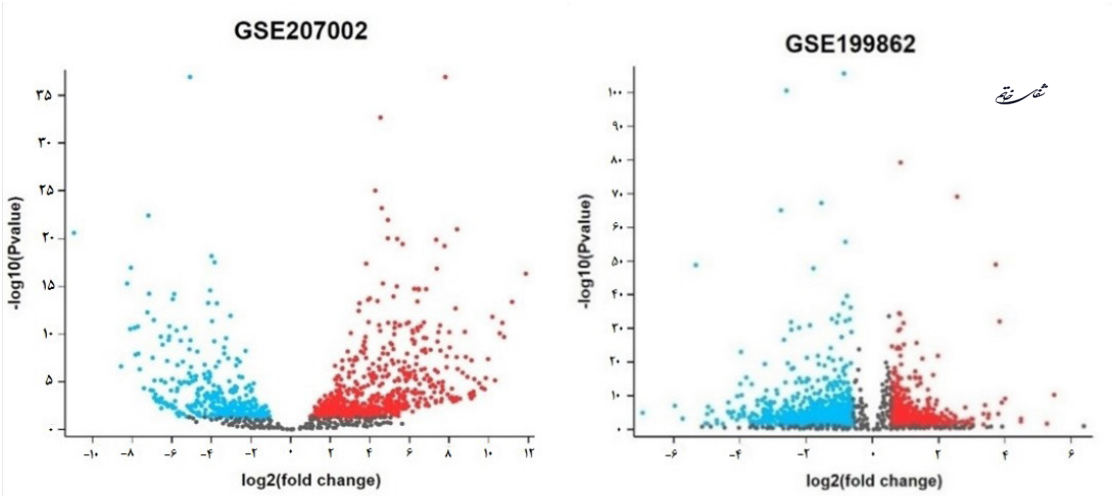
یافته‌ها

تحلیل بیوانفورماتیکی

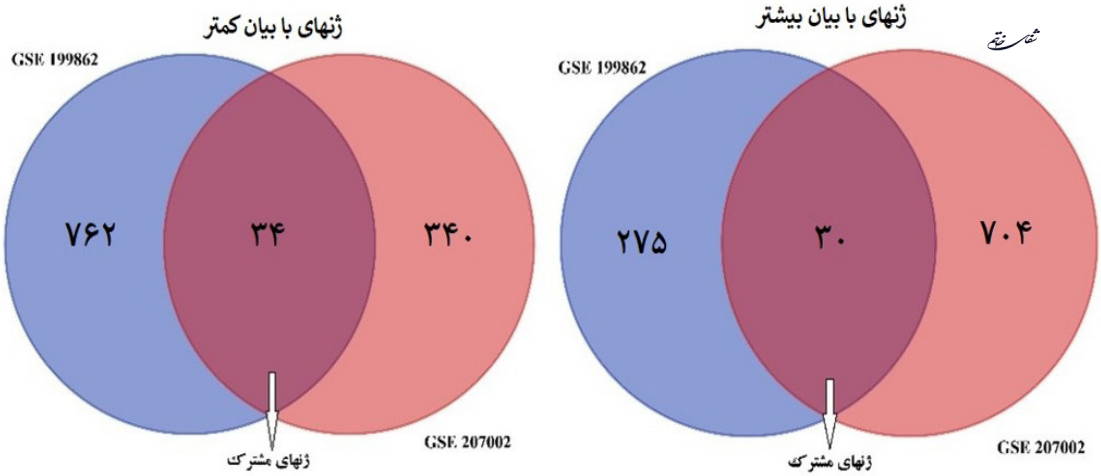
با استفاده از مجموعه داده های ذکر شده گروه مقاوم به پرتو و کنترل با یکدیگر مقایسه شدند. (نمودار ۱).

از مجموع ۱۶۷۸۸ ژن مجموعه داده GSE207002 تعداد ۱۰۴۴ عدد ژن بیان متفاوتی در بین گروه مقاوم به رادیودرمانی و گروه کنترل داشتند (۷۰۴ ژن بیان بیشتر و ۳۴۰ ژن بیان کمتر)، همینطور از مجموع ۱۶۶۴۸ عدد ژن مجموعه داده GSE199862 تعداد ۱۰۳۷ عدد ژن بیان متفاوتی در بین گروه مقاوم به رادیودرمانی و گروه کنترل داشتند (۲۷۵ ژن بیان بیشتر و ۷۶۲ ژن بیان کمتر) نتایج آنالیز DEGs بین دو مجموعه داده با ابزار آنلاین Venn diagram نشان داد تعداد۳۰ ژن مشترک در گروه ژن‌های با بیان بیشتر هر دو دیتاست و ۳۴ ژن مشترک در گروه ژن‌های با بیان کمتر هر دو مجموعه داده وجود دارد. (نمودار ۲).

نتایج بدست آمده از نرم‌افزار آنلاین Pscan جهت شناسایی فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده ژن‌های



نمودار ۱– نمودار آتشفشانی بیان ژن‌ها در دو مجموعه داده (Padj<۰/۰۵۸، log2Fold change=۰/۵۸).



نمودار ۲– ژن‌های مشترک در هر دو گروه ژن‌های با بیان بیشتر و کمتر پایگاه داده‌ها.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

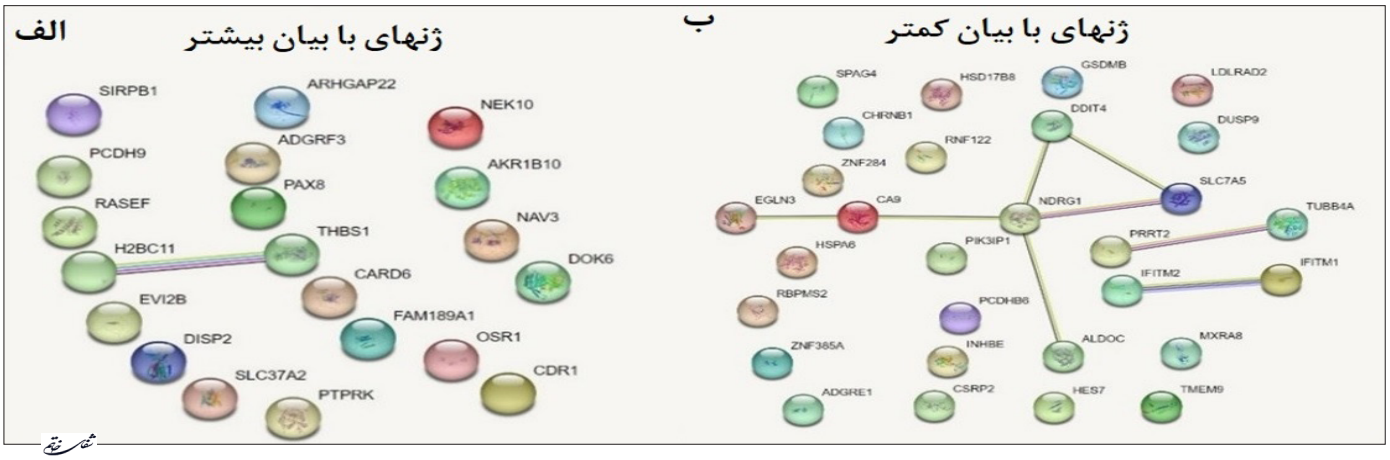
با بیان متفاوت و مشترک بین دو مجموعه داده نشان داد فاکتورهای رونویسی NFYB، CEBPG، KLF17، و TP53 مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی تنظیم کننده ژن‌ها ذکر شده هستند (جدول ۲).

نتایج بررسی شبکه‌های ارتباط پروتئین عملکردی در دو گروه ژن‌هایی با بیان بیشتر و با بیان کمتر، تصویری از شبکه ارتباطی بین ژن‌ها را به نمایش می‌گذارد که نتایج بررسی ارتباط شبکه‌ای، فقط وجود ارتباطی ساده بین چند ژن در ژنهای گروه B را نشان می‌دهد (تصویر ۱).

تحلیل آنتولوژی ژن نشان داد که ژن‌های با بیان کمتر در قسمت فرآیندهای زیست شناسی در پاسخ به اینترفرون آلفا، تنظیم منفی ورود ویروس به سلول میزبان و تنظیم منفی چرخه حیات ویروسی تاثیر معنی داری دارند (جدول ۳).

جدول ۲- لیست فاکتورهای رونویسی ژن‌های با بیان متفاوت.

TF_Name	شناسه ماتریکس	امتیاز Z	مقدار P	میانگین نمونه	میانگین زمینه‌ای	انحراف معیار نمونه	اندازه نمونه
NFYB	MA۰۵۰۲/۲	۳/۵۷۲۱۶	۰/۰۰۰۱۷۱۲۳۹	۰/۸۴۲۱۲۱	۰/۸۲۶۸۸۴	۰/۰۵۷۴۶۷۹	۱۴۵
CEBPG	MA۰۸۳۸/۱	۳/۴۰۰۱۶۴	۰/۰۰۰۳۲۷۲۵۳	۰/۸۱۹۶۳	۰/۸۰۶۵۸۹	۰/۰۵۰۱۸۰۵۰	۱۴۵
KLF17	MA۱۵۱۴/۱	۳/۳۷۲۱۸	۰/۰۰۰۳۶۳۵	۰/۸۱۴۸۲۶	۰/۸۰۱۸۶۸	۰/۰۴۷۸۳۷۳	۱۴۵
TP53	MA۰۱۰۶/۳	۳/۱۰۳۲۳	۰/۰۰۰۹۳۶۶۱۵	۰/۷۴۰۸۷۷	۰/۷۳۱۵۶۷	۰/۰۳۷۱۹۷۸	۱۴۵
ZNF16	MA۱۶۵۴/۱	۲/۹۶۱۸۵	۰/۰۰۱۴۸۵۲۵	۰/۷۲۵۸۸۳	۰/۷۱۷۶۷۵	۰/۰۴۱۵۴۷۷	۱۴۵
NR1D2	MA۱۵۳۲/۱	۲/۹۶۳۱۸	۰/۰۰۱۴۹۴۲۳	۰/۸۳۱۱۰۹	۰/۸۲۳۱۴۲	۰/۰۳۲۳۲۲۷	۱۴۵
CEBPB	MA۰۴۶۶/۲	۲/۸۳۸۷۸	۰/۰۰۲۲۱۶۶۸	۰/۸۵۳۶۵۱	۰/۸۴۳۳۰۷	۰/۰۴۸۶۴۹۲	۱۴۵
SOX10	MA۰۴۴۲/۲	۲/۷۲۶۶۷	۰/۰۰۳۱۴۲۱	۰/۸۹۹۹۶۲	۰/۸۷۷۳۶۱	۰/۰۵۸۷۰۶۳	۱۴۵
GCM2	MA۰۷۶۷/۱	۲/۷۲۲۶۵	۰/۰۰۳۱۸۸۴۳	۰/۸۶۴۱۸۹	۰/۸۵۵۵۱۹	۰/۰۳۷۶۲۰۹	۱۴۵
ESR2	MA۰۲۵۸/۲	۲/۶۲۱۱۱	۰/۰۰۴۳۲۴۶۹	۰/۸۲۹۹۴۷	۰/۸۲۱۷۵	۰/۰۳۵۴۲۶۸۰	۱۴۵
HAND2	MA۱۶۳۸/۱	۲/۶۰۲۴۱	۰/۰۰۴۵۵۹۱۱	۰/۹۰۹۳۴۳	۰/۸۹۶۳۴۵	۰/۰۶۰۸۶۳۶	۱۴۵
ESRRA	MA۰۵۹۲/۳	۲/۵۹۶۳۹	۰/۰۰۴۶۱۸۸۵	۰/۸۲۱۹۸۱	۰/۸۱۰۶۳۵	۰/۰۶۰۷۹۲۷	۱۴۵
ZNF148	MA۱۶۵۳/۱	۲/۵۵۳۸۳	۰/۰۰۵۲۵۵۰۹	۰/۸۸۴۷۸۸	۰/۸۷۰۲۰۶	۰/۰۶۷۲۲۸۹	۱۴۵
NR5A1	MA۱۵۴۰/۱	۲/۵۵۱۱۷	۰/۰۰۵۲۸۴۱۳	۰/۸۸۲۷۴	۰/۸۷۳۱۷۹	۰/۰۴۷۴۹۴۱	۱۴۵
NFYB	MA۰۵۰۲/۲	۳/۵۷۲۱۶	۰/۰۰۰۱۷۱۲۳۹	۰/۸۴۲۱۲۱	۰/۸۲۶۸۸۴	۰/۰۵۷۴۶۷۹	۱۴۵
CEBPG	MA۰۸۳۸/۱	۳/۴۰۰۱۶	۰/۰۰۰۳۲۷۵۳	۰/۸۱۹۶۳	۰/۸۰۶۵۸۹	۰/۰۵۰۱۸۰۵	۱۴۵



تصویر ۱- بررسی ارتباط شبکه‌ای ژن‌ها با استفاده از پایگاه داده Sttring: الف) ژن‌های با بیان بیشتر و ب) ژن‌های با بیان کمتر نسبت به گروه کنترل.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

در قسمت بررسی اجزای سلولی و عملکرد مولکولی، ژن‌های با بیان کمتر نقش معنی‌داری نداشتند. تحلیل مسیرهای متابولیکی (KEGG Human، Reactome، WikiPathways) نیز نقش قابل‌توجهی را نشان نداد در تحلیل miRNA، در پایگاه داده miRTarBase تاثیر miRNA های معنی‌داری مانند hsa-miR-4533، hsa-miR-3202، hsa-miR-7106-3p, mmu-miR-3099-3p, mmu-miR-3082-5p, hsa-miR-1539, hsa-miR-4285, mmu-miR-759, hsa-miR-4697-5p را شناسایی کرد (جدول ۴). نتایج جستجو در پایگاه داده Trrust نشان می‌دهد که فاکتورهای رونویسی این پایگاه داده با ژن‌های با بیان کمتر معنی‌دار نبودند (جدول ۵).

پس از بررسی تمام آنالیزها بهترین تنظیم کننده مجموعه DEGs ژن NFYB و با توجه به مقدار تفاوت از لحاظ Fold Change و P-Value ژن‌های KLF10، THBS1 و OSR1 کاندید گردید در نهایت پس از بررسی این ژن‌ها در مقالات چاپ شده این چهار ژن به‌عنوان کاندیداهای اصلی انتخاب شدند (جدول ۶).

نتایج سلولی

سلول‌ها در روزهای اول تغییر ریخت‌شناسی[۱۳]

جدول ۳-آنتولوژی ژن‌های با بیان کمتر در فرآیندهای زیست شناسی (Adjusted P-Value=۰/۰۵۸).

ردیف	نام	مقدار P تعدیل‌شده	نسبت شانس	امتیاز ترکیبی
۱	Response To Interferon-Alpha (GO:0035455)	۰/۰۳۷۷۵	۸۵/۸۲	۶۸۲/۰۲
۲	Negative Regulation of Viral Entry into Host Cell (GO:0046597)	۰/۰۳۷۷۵	۸۰/۴۵	۶۲۹/۹۷
۳	Negative Regulation of Viral Life Cycle (GO:1903901)	۰/۰۳۷۷۵	۷۱/۵۰	۵۴۴/۵۸
۴	Response To Interferon-Beta (GO:0035456)	۰/۰۵۹۹۴	۴۷/۶۵	۳۲۷/۱۵
۵	Type I Interferon-Mediated Signaling Pathway (GO:0060337)	۰/۰۶۰۴۹	۳۶/۷۴	۲۳۴/۳۹
۶	Cellular Response to Type I Interferon (GO:0071357)	۰/۰۶۰۴۹	۳۵/۷۲	۲۲۵/۹۷
۷	Defense Response to Symbiont (GO:0140546)	۰/۰۶۰۴۹	۱۳/۶۷	۸۶/۰۹
۸	Regulation Of Viral Entry into Host Cell (GO:0046596)	۰/۰۶۸۷۶	۳۰/۶۱	۱۸۴/۷۴
۹	Interferon-Mediated Signaling Pathway (GO:0140888)	۰/۰۷۵۵۹	۲۷/۳۴	۱۵۹/۲۳

ثبت شد

جدول ۴- بررسی رونویسی ژن‌های با بیان کمتر با استفاده ا ز اینریچر در قسمت miRTar Base (Adjusted P-Value=۰/۰۵۸)

ردیف	نام	مقدار P تعدیل‌شده	نسبت شانس	امتیاز ترکیبی
۱	hsa-miR-4533	۰/۰۳۰۲۹	۱۵/۶۷	۰/۰۳۰۲۹
۲	hsa-miR-3202	۰/۰۳۲۴۳	۱۳/۲۸	۰/۰۳۲۴۳
۳	hsa-miR-7106-3p	۰/۰۵۰۷۹	۳۰/۱۵	۰/۰۵۰۷۹
۴	mmu-miR-3099-3p	۰/۰۵۰۷۹	۱۰۷/۲۸	۰/۰۵۰۷۹
۵	mmu-miR-3082-5p	۰/۰۵۰۷۹	۱۴/۰۶	۰/۰۵۰۷۹
۶	hsa-miR-1539	۰/۰۵۰۷۹	۸۵/۸۲	۰/۰۵۰۷۹
۷	hsa-miR-4285	۰/۰۵۶۶۳	۶۷/۷۴	۰/۰۵۶۶۳
۸	mmu-miR-759	۰/۰۵۶۶۳	۱۹/۸۷	۰/۰۵۶۶۳
۹	hsa-miR-4697-5p	۰/۰۵۶۶۳	۱۹/۶۷	۰/۰۵۶۶۳

ثبت شد

جدول ۵- بررسی رونویسی ژن‌های با بیان کمتر با استفاده از اینریچر در قسمت Target scan micro RNA (Adjusted P-Value=۰/۰۵۸)

ردیف	نام	مقدار P تعدیل‌شده	نسبت شانس	امتیاز ترکیبی
۱	hsa-miR-4285	۰/۹۶۹۲	۱۰/۳۵	۵۷/۲۸
۲	mmu-miR-339-3p	۰/۹۶۹۲	۵/۷۶	۲۸/۳۹
۳	hsa-miR-4781-5p	۰/۹۶۹۲	۴/۱۷	۱۸/۹۱
۴	hsa-miR-4258	۰/۹۶۹۲	۳/۴۶	۱۴/۹۵
۵	hsa-miR-4532	۰/۹۶۹۲	۳/۰۶	۱۲/۸۶
۶	hsa-miR-744	۰/۹۶۹۲	۳/۲۳	۱۳/۰۷
۷	hsa-miR-3180-3p	۰/۹۶۹۲	۲/۸۰	۹/۶۷
۸	hsa-miR-3180	۰/۹۶۹۲	۲/۸۰	۹/۶۷
۹	hsa-miR-3196	۰/۹۶۹۲	۲/۸۰	۹/۶۷

ثبت شد

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

جدول ۶- ژن‌های کاندیدای نهایی

ردیف	ژن	نقش بالقوه
۱	KLF10	سرکوب‌کننده تومور، القاکننده آپوپتوز
۲	THBS1	تنظیم‌کننده رگزایی و تهاجم
۳	NFYB	تنظیم‌کننده تهاجم و مقاومت دارویی
۴	OSR1	سرکوب‌کننده تومور، مهار NF-kB

خاصی نداشتند ولی طی روزهای آتی فرایند آپوپتوز با ویژگی‌هایی مانند چروکیده شدن و قطعه قطعه شدن هسته در آن‌ها بشدت شروع می گردد (تصویر ۲).

سپس میزان سلول‌های زنده بدست آمده را با استفاده از رنگ تریپان بلو بررسی کردیم (جدول ۷).

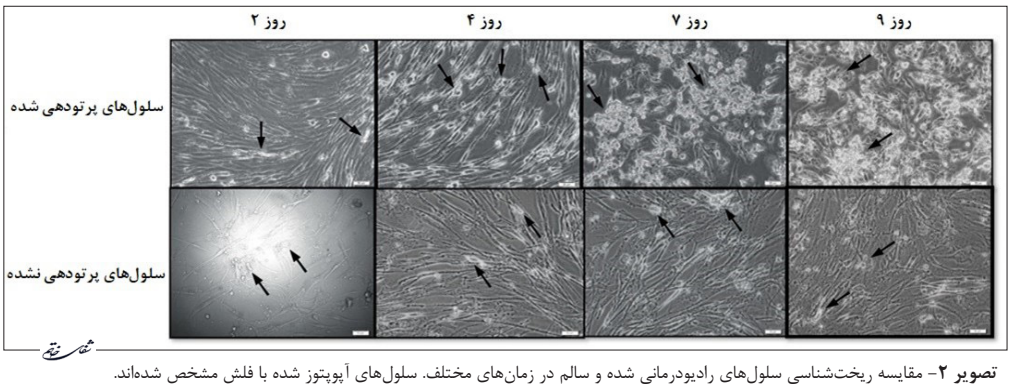
در نهایت سوسپانسیون را در میکروتیوب ۱/۵ میلی‌لیتری استریل ریخته و در سانتریفیوژ با دور ۱۵۰۰۰rpm و به مدت ۵ دقیقه قرار دادیم و پلت سلولی برای استخراج RNA به بخش مولکولی منتقل شد.

نتایج مولکولی

غلظت RNA استخراج‌شده از نمونه‌ها بین ۶۵۰-۱۸۶۰ میلی گرم بر میکرولیتر بدست آمد که ۵۰۰ نانوگرم جهت سنتز cDNA استفاده شد. نمودار تک قله‌ای Melt Peak در qPCR اختصاصیت بالای پرایمرها را تأیید کرد و نتایج الکتروفورز محصولات PCR وزن مولکولی مطابق با پرایمرهای طراحی‌شده (۱۰۰-۲۰۰ جفت‌باز) را نشان داد (تصویر ۳).

تغییرات بیان ژن‌ها در گروه‌های مورد مطالعه

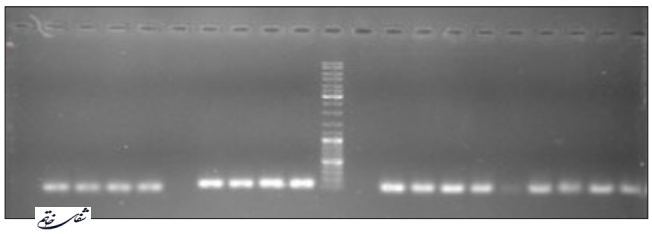
نتایج نشان داد که در ژن‌های OSR1 و THBS1 تغییر



تصویر ۲- مقایسه ریخت‌شناسی سلول‌های رادیودرمانی شده و سالم در زمان‌های مختلف. سلول‌های آپوپتوز شده با فلش مشخص شده‌اند.

جدول ۷- میزان سلول‌های زنده بدست آمده از هر گروه رادیو درمانی شده و گروه کنترل

نوع سلول‌ها	نمونه ۱	نمونه ۲	نمونه ۳	نمونه ۴
رادیو درمانی شده	۸۹۰۰۰۰ سلول	۱۱۸۵۰۰۰ سلول	۶۸۷۰۰۰ سلول	۵۹۵۰۰۰ سلول
رادیو درمانی نشده	۱۰۰۰۰۰۰ سلول	۱۳۶۵۰۰۰ سلول	۸۷۰۰۰۰ سلول	۶۵۰۰۰ سلول



تصویر ۳- نتایج الکتروفورز محصولات PCR وزن مولکولی مطابق با پرایمرهای طراحی‌شده (به ترتیب از چپ به راست OSR-THBS1-Ladder (100 bp)-NFYB-KLF10).

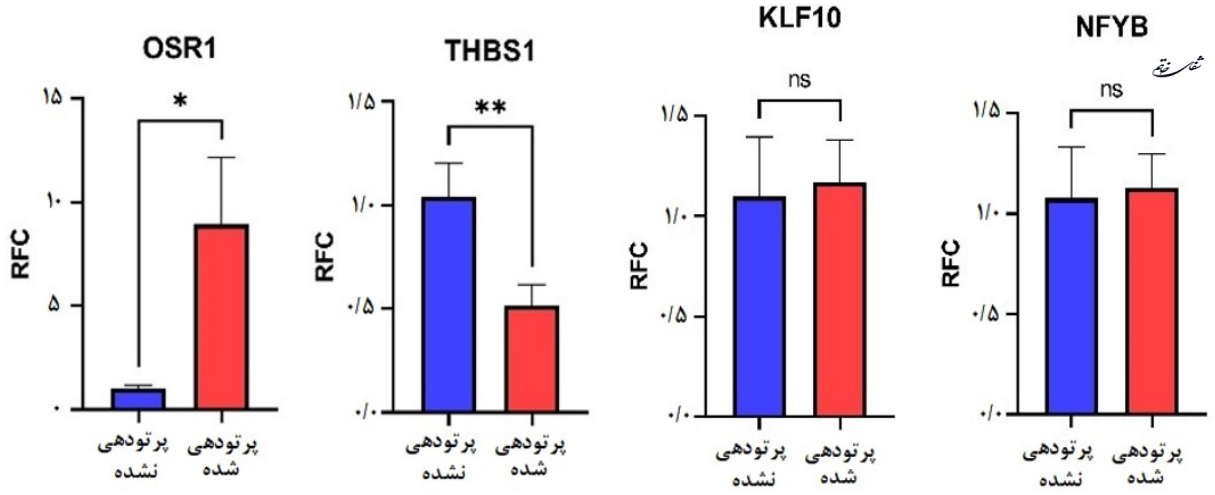
[13] Morphology

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

بیان معنی‌دار دیده می‌شود. در ژن OSR1 این تغییر بیان بصورت افزایش معنی‌دار در گروه پرتودهی شده نسبت به گروه پرتودهی نشده (P=۰/۰۱۷) و در ژن THBS1 این تغییر بیان بصورت کاهش معنی‌دار در گروه پرتودهی شده نسبت به گروه پرتودهی نشده وجود دارد (P=۰/۰۰۵) که این نتیجه امکان موثر بودن این دو ژن در مقاومت سلول‌های GBM به رادیودرمانی را بیان می‌کند این در حالی بود که در ژن‌های KLF10 و NFYB: تفاوت‌های معنی‌داری در بیان بین دو گروه مشاهده نشد (P<۰/۰۵) (نمودار ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با ترکیب تحلیل‌های بیوانفورماتیکی و ارزیابی‌های مولکولی نشان داد که ژن‌های OSR1 و THBS1 تغییرات معنی‌داری در بیان در سلول‌های GBM مقاوم به پرتودرمانی دارند، که با نقش‌های قبلاً گزارش‌شده این ژن‌ها در تنظیم مسیرهای پیام رسانی سلولی و پاسخ به استرس همخوانی دارد. افزایش بیان OSR1 در گروه مقاوم ممکن است به فعال‌سازی مسیرهای جبرانی مانند NF-kB یا Wnt در ارتباط باشد که موجب بقاء سلولی و مهار آپوپتوز در مواجهه با پرتو می‌شوند (۲۳، ۲۲). این یافته با مطالعات قبلی که OSR1 را به‌عنوان سرکوب‌کننده تومور در سرطان‌های ریه، سینه، و تخمدان معرفی کرده‌اند، در تضاد است که ممکن است ناشی از وابستگی عملکرد OSR1 به نوع بافت، میکرومحیط تومور و شرایط



نمودار ۳- مقایسه بیان ژن‌ها در گروه‌های مقاوم به پرتو درمانی و کنترل، محور Y نشان‌دهنده سطح بیان نسبی (Fold Change) و محور X گروه‌ها را نشان می‌دهد. * نشان‌دهنده P<۰/۰۵ و ** نشان‌دهنده P<۰/۰۱ است.

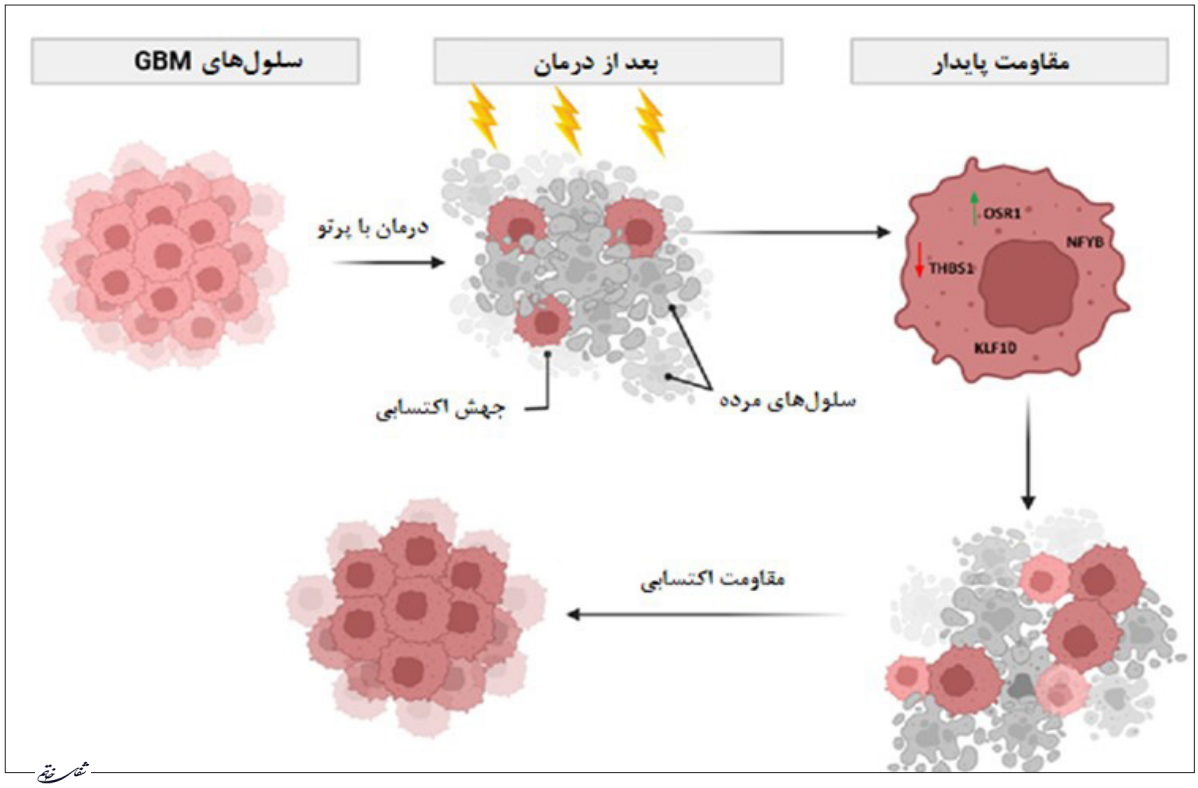
کمبود اکسیژن خاص GBM باشد (۲۸-۲۴). به‌عنوان مثال،Yu و Ouyang در سال ۲۰۲۳ گزارش کردند که OSR1 از طریق مهار NF-kB پیشرفت سرطان تخمدان را سرکوب می‌کند، اما در GBM ممکن است در پاسخ به استرس پرتویی، رفتار متفاوتی داشته باشد مطالعات اخیر نشان داده‌اند که OSR1 می‌تواند از طریق تعامل با HIF1A و PI3K/AKT، مسیرهای پیام رسانی مرتبط با مقاومت درمانی را تنظیم کند (۳۰ ، ۲۹ ، ۲۲). در مقابل کاهش بیان THBS1 در گروه مقاوم با مطالعات قبلی که افزایش THBS1 را با تهاجم و پیش‌آگهی ضعیف در GBM مرتبط می‌دانند، متفاوت است THBS1 به‌عنوان یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج‌سلولی، رگزایی و تهاجم را تنظیم می‌کند و کاهش آن ممکن است به سرکوب مسیرهای TGF-β یا تغییرات در میکرومحیط تومور مرتبط باشد (۳۳-۳۱، ۱۹). از آنجا که THBS1 نقش دوگانه‌ای در تنظیم رگزایی و مرگ سلولی وابسته به شرایط محیطی و زیست شناسی اطراف سلول دارد، این تفاوت ممکن است منعکس‌کننده پاسخ جبرانی سلول‌های مقاوم برای کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از پرتودهی باشد (۳۴، ۱۹). این یافته با مطالعه Whitehead و همکاران که نقش THBS1 را در پاسخ تهاجمی پس از درمان تأیید کردند، تا حدی در تضاد است (۳۵). که تأکید می‌کند اثر THBS1 ممکن است وابسته به زمان و دوز پرتو باشد (۳۷، ۳۶). عدم تفاوت معنی‌دار در بیان KLF10 و NFYB ممکن است به دلیل ناهمگنی ژنتیکی شدید GBM، تفاوت در مسیرهای فعال در زیرگروه‌های مولکولی یا محدودیت در اندازه نمونه باشد (۳۹، ۳۸). ژن KLF10 به‌عنوان یک فاکتور رونویسی وابسته به TGF-β، از طریق القا آپوپتوز شناخته شده است، اما در این مطالعه تأثیری بر مقاومت پرتویی نداشت (۱۸، ۱۷). از سوی دیگر NFYB در تنظیم رونویسی ژن‌های مرتبط با چرخه سلولی و مقاومت

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

دارویی نقش دارد، در مطالعات دیگر با بیان بالا در GBM مرتبط بوده است با این وجود، در داده‌های ما این افزایش مشاهده نشد، که می‌تواند نشان‌دهنده وابستگی اثر NFYB به نوع درمان و وضعیت متابولیکی سلول‌ها باشد (۴۰، ۲۱). Liu و همکاران در سال ۲۰۲۴ گزارش کردند که NFYB با تکثیر و مقاومت در برابر عود GBM مرتبط است (۴۰). در حالی که در این مطالعه، بیان آن ممکن است در مراحل اولیه پاسخ به پرتو سرکوب شده باشد.

از دیدگاه بیوانفورماتیکی نقش miRNAهایی مانند hsa-miR-4533 و فاکتورهای رونویسی مانند HIF1A را برجسته کرد که با شرایط کمبود اکسیژن و مقاومت پرتویی مرتبط هستند (۴۱، ۶). این یافته‌ها با مطالعات اخیر که شبکه‌های پیام رسانی مقاوم به پرتو در GBM که شامل محورهای HIF1A/VEGF, NF-κB/IL6 و Wnt/β-catenin هستند، همخوانی دارد (۴۵-۴۲). به‌طور خاص، ارتباط میان OSR1 و HIF1A در این شبکه‌ها ممکن است یکی از کلیدهای اصلی درک سازوکارهای مقاومت پرتویی باشد (۴۷، ۴۶). در مجموع، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که افزایش بیان OSR1 و کاهش بیان THBS1 ممکن است دو محور متقابل در پاسخ به پرتودرمانی در GBM باشند که از طریق تنظیم مسیرهای NF-κB، Wnt، و TGF-β موجب تعدیل بقاء سلولی و بازسازی بافتی می‌شوند. بررسی این محورهای مولکولی در سطح پروتئینی با استفاده از تکنیک‌های مکمل نظیر وسترن بلات، ایمنوهیستوشیمی، knockdown ژنی با لنتی ویروس و تحلیل مسیرهای پیام رسانی با RNA-seq می‌تواند نقش دقیق‌تر OSR1 و THBS1 را در ایجاد مقاومت پرتویی آشکار کند (۵۰-۴۸، ۲۹، ۱۹). بطور کلی این مطالعه ژن‌های OSR1 و THBS1 را به‌عنوان نشانگرهای بالقوه مقاومت پرتویی در GBM معرفی می‌کند و پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده، ارتباط آن‌ها با مسیرهای متقاطع NF-κB،HIF1A و TGF-β با مدل‌های سلولی و حیوانی بررسی شود.

این یافته‌ها می‌توانند مبنایی برای توسعه نشانگرهای پیش‌بینی کننده پاسخ درمانی و اهداف درمانی جدید در پرتودرمانی GBM فراهم کنند (تصویر ۴). این یافته‌ها می‌توانند به توسعه درمان‌های هدفمندی کمک کنند که مقاومت سلول‌های GBM



تصویر ۴- تصویر شماتیک از مقاومت سلول‌های گلیوبلاستوم به پرتودرمانی منطبق با این مطالعه (طراحی شده با استفاده از سایت BioRender)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]
[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

به پرتودرمانی را کاهش دهند. با این حال، به دلیل ناهمگنی ژنتیکی گسترده در GBM و محدودیت تعداد نمونه‌ها، انجام مطالعات جامع‌تر ضروری است. برای افزایش اعتبار نتایج، پیشنهاد می‌شود تعداد نمونه‌ها به حداقل ۱۰ تا ۲۰ مورد افزایش یابد تا اثر ناهمگنی ژنتیکی کاهش یابد. همچنین، بهره‌گیری از روش‌های تکمیلی نظیر وسترن بلات، ایمنوهیستوشیمی و خاموش‌سازی ژن با ناقل‌های لنتی ویروسی می‌تواند به بررسی دقیق‌تر سطح پروتئین‌ها و عملکرد ژن‌ها کمک کند (۵۱). افزون بر این، بررسی نقش miRNA های شناسایی‌شده مانند hsa-miR-4533 و فاکتورهای رونویسی نظیر HIF1A در مقاومت به پرتودرمانی اهمیت ویژه‌ای دارد (۵۲). ارزیابی ترکیب درمان‌های هدفمند، همچون مهارکننده‌های مسیرهای NF-κB یا TGF-β، با پرتودرمانی ممکن است اثربخشی درمان را در مدل‌های پیش‌بالینی افزایش دهد (۵۴، ۵۳). در نهایت، استفاده از مطالعات تک‌سلولی (Single-Cell RNA Sequencing) می‌تواند به شناسایی زیرجمعیت‌های مقاوم و درک بهتر ناهمگنی درون‌توموری کمک کند (۵۵).

منابع

1. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Eheman C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. J Natl Cancer Inst. 2011; 103(9): 714-36.

2. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314(23): 2535-43.

3. Stupp R, Mason WP, Van Den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005; 352(10): 987-96.

4. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370(8): 699-708.

5. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. N Engl J Med. 2014; 370(8): 709-22.

6. Chédeville AL, Madureira PA. The role of hypoxia in glioblastoma radiotherapy resistance. Cancers. 2021; 13(3): 542.

7. Ali MY, Oliva CR, Noman ASM, Allen BG, Goswami PC, Zakharia Y, et al. Radioresistance in glioblastoma and the development of radiosensitizers. Cancers. 2020; 12(9): 2511.

8. Li H-F, Kim J-S, Waldman T. Radiation-induced Akt activation modulates radioresistance in human glioblastoma cells. Radiat Oncol. 2009; 4: 43.

9. Kim Y, Kim KH, Lee J, Lee Y, Kim M, Lee SJ, et al. Wnt activation is implicated in glioblastoma radioresistance. Lab Invest. 2012; 92(3): 466-73.

10. Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Transcription factors in glioblastoma–molecular pathogenesis and clinical implications. Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2022; 1877(1): 188667.

11. Dahan P, Martinez Gala J, Delmas C, Monferran S, Malric L, Zentkowski D, et al. Ionizing radiations sustain glioblastoma cell dedifferentiation to a stem-like phenotype through survivin: possible involvement in radioresistance. Cell Death Dis. 2014; 5(11): e1543.

12. Bache M, Zschornak MP, Passin S, Keßler J, Wichmann H, Kappler M, et al. Increased betulinic acid induced cytotoxicity and radiosensitivity in glioma cells under hypoxic conditions. Radiat Oncol. 2011; 6: 111.

13. Wu W, Klockow JL, Zhang M, Lafortune F, Chang E, Jin L, et al. Glioblastoma multiforme (GBM): an overview of current therapies and mechanisms of resistance. Pharmacol Res. 2021; 171: 105780.

14. Liao K, Ma X, Chen B, Lu X, Hu Y, Lin Y, et al. Upregulated AHIF-mediated radioresistance in glioblastoma. Biochem Biophys Res Commun. 2019; 509(2): 617-23.

15. Zheng R, Yao Q, Ren C, Liu Y, Yang H, Xie G, et al. Upregulation of long noncoding RNA small nucleolar RNA host gene 18 promotes radioresistance of glioma by repressing semaphorin 5A. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016; 96(4): 877-87.

16. Brodie S, Lee HK, Jiang W, Cazacu S, Xiang C, Poisson LM, et al. The novel long non-coding RNA TALNEC2, regulates tumor cell growth and the stemness and radiation response of glioma stem cells. Oncotarget. 2017; 8(19): 31785-801.

17. Memon A, Lee WK. KLF10 as a tumor suppressor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

gene and its TGF-β signaling. Cancers. 2018;10(6):161.

18. Subramaniam M, Hawse JR, Rajamannan NM, Ingle JN, Spelsberg TC. Functional role of KLF10 in multiple disease processes. Biofactors. 2010; 36(1): 8-18.

19. Daubon T, Léon C, Clarke K, Andrique L, Salabert L, Darbo E, et al. Deciphering the complex role of thrombospondin-1 in glioblastoma development. Nat Commun. 2019; 10(1): 1146.

20. Qi C, Lei L, Hu J, Wang G, Liu J, Ou S. Thrombospondin-1 is a prognostic biomarker and is correlated with tumor immune microenvironment in glioblastoma. Oncol Lett. 2021; 21(1): 22.

21. Lu T, Li C, Xiang C, Gong Y, Peng W, Hou F, et al. Overexpression of NFYB affects stromal cells reprogramming and predicts worse survival in gastric cancer patients. Aging (Albany NY). 2022; 14(19): 7851-67.

22. Yu Z, Ouyang L. OSR1 downregulation indicates an unfavorable prognosis and activates the NF-κB pathway in ovarian cancer. Discover Oncology. 2023; 14(1): 159.

23. Chen W, Zou A, Zhang H, Fu X, Yao F, Yang A. Odd-skipped related transcription factor 1 (OSR1) suppresses tongue squamous cell carcinoma migration and invasion through inhibiting NF-κB pathway. Eur J Pharmacol. 2018; 839: 33-9.

24. Zhang Y, Yuan Y, Liang P, Guo X, Ying Y, Shu X-S, et al. OSR1 is a novel epigenetic silenced tumor suppressor regulating invasion and proliferation in renal cell carcinoma. Oncotarget. 2017; 8(18): 30008-18.

25. Wang Y, Lei L, Xu F, Xu H-T. Reduced expression of odd-skipped related transcription factor 1 promotes proliferation and invasion of breast cancer cells and indicates poor patient prognosis. Oncol Lett. 2020; 20(3): 2946-54.

26. Chen, WL, Wang, CC, Lin, YJ. Cycling hypoxia induces chemoresistance through the activation of reactive oxygen species-mediated B-cell lymphoma extra-long pathway in glioblastoma multiforme. 2015; 13: 389.

27. Lin W, Wu S, Chen X, Ye Y, Weng Y, Pan Y, Chen Z, Chen L, Qiu X and Qiu S. Characterization of Hypoxia Signature to Evaluate the Tumor Immune Microenvironment and Predict Prognosis in Glioma Groups. Front. Oncol. 2020; 10: 796.

28. L. Oliver, C. Olivier, F. B. Marhuenda, M. Campone, F. M. Vallette, Hypoxia and the Malignant Glioma Microenvironment: Regulation and Implications for Therapy, Current Molecular Pharmacology; Volume 2, Issue 3, Year 2009; 263–284.

29. Pouyan, A., Ghorbanlo, M., Eslami, M. Glioblastoma multiforme: insights into pathogenesis, key signaling pathways, and therapeutic strategies.2025; 24: 25.

30. Ding Y, et al. CRISPR-based functional genomics identifies OSR1 in PI3K/AKT pathway regulation. Cell Rep. 2024; 42(2): 112154.

31. Uzzaman A, Zhang X, Qiao Z, Zhan H, Sohail A, Wahid A, et al. Discovery of small extracellular vesicle proteins from human serum for liver cirrhosis and liver cancer. Biochimie. 2020; 177: 132-41.

32. Li Y, Qin J, Chen G, Liu J, Lin Y, Wang Y, et al. Plasma THBS1 as a predictive biomarker for poor prognosis and brain metastasis in patients with HER2-enriched breast cancer. Int J Clin Oncol. 2024; 29(4): 427-41.

33. Tang Y-F, Wang Y-Z, Wen G-B, Jiang J-J. Prognostic model of kidney renal clear cell carcinoma using aging-related long noncoding RNA signatures identifies THBS1-IT1 as a potential prognostic biomarker for multiple cancers. Aging (Albany NY). 2023; 15(17): 8630-49.

34. Kaur S, Bronson SM, Pal-Nath D, Miller TW, Soto-Pantoja DR, Roberts DD. Functions of Thrombospondin-1 in the Tumor Microenvironment. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(9): 4570.

35. Whitehead CA, Morokoff AP, Kaye AH, Drummond KJ, Mantamadiotis T, Stylli SS. Invadopodia associated thrombospondin-1 contributes to a post-therapy pro-invasive response in glioblastoma cells. Exp Cell Res. 2023; 431(1): 113743.

36. Guo, W-F., Lin, R-X., Huang, J., Zhou, Z., Yang, J., Guo, G-Z. and Wang, S-Q. Identification of Differentially Expressed Genes Contributing to Radioresistance in Lung Cancer Cells using Microarray Analysis. Radiat. Res. 2005; 164(1): 27–35.

37. Michna, A., Schötz, U., Selmansberger, M. et al. Transcriptomic analyses of the radiation response in head and neck squamous cell carcinoma subclones with different radiation sensitivity: time-course gene expression profiles and gene association networks. 2016; 11: 94

38. Jun Guo, Anahita Fathi Kazerooni, Hamed Akbari, Erik Toorens, Chiharu Sako, elizabeth mamourian, constantinos koumenis, stephen bagley, zev a binder,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]

robert lustig, donald o›rourke, tapan ganguly, spyridon bakas, maclean nasrallah, christos davatzikos, nimg-37. joint learning of imaging and genomic data reveals distinct glioblastoma subtypes, Neuro-Oncology, Volume 24, Issue Supplement_7, November 2022, Page vii171.

39. Mohammad Fayyad Zaman, Marc Daou, Lynette M Phillips, Sanjay Singh, Lihong Long, Joy Gumin, Daniel Ledbetter, Frederick F Lang, tmic-46. transcriptional heterogeneity and mechanistic pathways of recurrent glioblastoma: insights from a pre-clinical recurrent tumor model, Neuro-Oncology, Volume 26, Issue Supplement_8, November 2024.

40. Liu P, Xing N, Xiahou Z, Yan J, Lin Z, Zhang J. Unraveling the intricacies of glioblastoma progression and recurrence: insights into the role of NFYB and oxidative phosphorylation at the single-cell level. Front Immunol. 2024; 15: 1368685.

41. Choi J, Kim G, Cho SB, Im H-J. Radiosensitizing high-Z metal nanoparticles for enhanced radiotherapy of glioblastoma multiforme. J Nanobiotechnology. 2020; 18(1): 122.

42. Khabibov M, Garifullin A, Boumber Y, Khaddour K, Fernandez M, Khamitov F, et al. Signaling pathways and therapeutic approaches in glioblastoma multiforme. Int J Oncol. 2022; 60(6): 69.

43. Ou A, Yung WA, Majd N. Molecular mechanisms of treatment resistance in glioblastoma. Int J Mol Sci. 2021; 22(1): 351.

44. Stanzani E, Martínez-Soler F, Mateos T. Martín, Vidal N, Villanueva A, Pujana M. Angel, Serra-Musach J., de la Iglesia N., Giménez-Bonafé P., Tortosa A. Radioresistance of mesenchymal glioblastoma initiating cells correlates with patient outcome and is associated with activation of inflammatory program. Oncotarget. 2017; 8: 73640-73653.

45. Georg Emons; Melanie Spitzner; Sebastian Reineke; Janneke Möller; Noam Auslander; Frank Kramer, et al. Chemoradiotherapy Resistance in Colorectal Cancer Cells is Mediated by Wnt/β-catenin Signaling. Mol Cancer Res 2017; 15(11): 1481–1490.

46. Masoumeh Eliyasi Dashtaki, Elham Karimi, Sorayya Ghasemi. Genetic Variants Impacting Angiogenesis Signaling Pathways in Glioblastoma Multiforme: A Systematic Review of Mutations and Polymorphisms. Current Molecular Medicine, 2024; 11: 1346–1357.

47. Yin, J, Ding, F, Cheng, Z. METTL3-mediated m6A modification of LINC00839 maintains glioma stem cells and radiation resistance by activating Wnt/β-catenin signaling. 2023; 14: 417(2023).

48. Xue, C., Chu, Q., Shi, Q. et al. Wnt signaling pathways in biology and disease: mechanisms and therapeutic advances.2025; 10: 106.

49. Mahmood T, Yang PC. Western blot: technique, theory, and trouble shooting. N Am J Med Sci. 2018; 10(9): 671-7.

50. Moffitt JR, Lundberg E, Heyn H. The emerging landscape of spatial profiling technologies. Nat Rev Genet. 2022; 23(12): 741-59.

51. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. Cell. 2018; 173(1): 20-51.

52. Sprooten J, Vankerckhoven A, Vanmeerbeek I, Borras DM, Berckmans Y, Wouters R, et al. Peripherally driven myeloid NFkB and IFN/ISG responses predict malignancy risk, survival, and immunotherapy regime in ovarian cancer. J Immunother Cancer. 2021; 9(11): e003609.

53. Derynck R, Turley SJ, Akhurst RJ. TGFβ biology in cancer progression and immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2021; 18(1): 9-34.

54. Taniguchi K, Karin M. NF-κB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. Nat Rev Immunol. 2018; 18(5): 309-24.

55. Neftel C, Laffy J, Filbin MG, Hara T, Shore ME, Rahme GJ, et al. An integrative model of cellular states, plasticity, and genetics for glioblastoma. Cell. 2019; 178(4): 835-49.e21.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-01-28]

[DOI: 10.61882/shefa.14.1.51]