

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты

Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

Базарканова Нурай Ерхатовна
Өтегали Асылай Саятқызы

ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау

6B05101 – Химиялық және биохимиялық инженерия

Алматы 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық технологиялық зерттеу университеті

Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі институты


Химиялық және биохимиялық инженерия кафедрасы

ҚОРҒАУҒА ЖІБЕРІЛДІ

Кафедра меңгерушісі

«ХиБИ» кафедрасы

PhD доктор

 Амитова А.А.

“27” маусым 2024ж.



ДИПЛОМДЫҚ ЖОБА

Тақырыбы: «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

Мамандығы 6B05101–«Химиялық және биохимиялық инженерия»


Орындаған

Базарканова Н.Е.

Өтеғали А.С.

Рецензент


Биология ғылымдарының кандидаты (PhD)

 Асрандина С.Ш.

“27” маусым 2024 ж.

Ғылыми жетекші

Аға оқытушы

 Ботбаев Д.М.

“28” маусым 2024 ж.



Алматы 2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ

Қ.И.Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті

«Қ.Тұрысов атындағы Геология және мұнай-газ ісі» институты

«Химиялық және биохимиялық инженерия» кафедрасы


6B05101–«Химиялық және биохимиялық инженерия»

БЕКІТЕМІН

Кафедра меңгерушісі

«ХиБИ» кафедрасы

PhD доктор

 Амито́ва А.А.

“15” желтоқсан 2023ж.



**Дипломдық жоба орындауға
ТАПСЫРМА**

Білім алушы Базарканова Нұрай Ерхатқызы, Өтеғали Асылай Саятқызы

Тақырыбы «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

Университет ректорының 2023 жылғы "04" желтоқсан №548-П/Ө бұйрығымен бекітілген.

Аяқталған жобаны тапсыру мерзімі: 2024 жылғы "12" маусым

Дипломдық жобада қарастырылатын мәселелер тізімі:

а) кіріспе

б) негізгі бөлім

б) әдебиетке шолу

в) материалдар мен зерттеу әдістері

г) нәтижелер мен талқылаулар

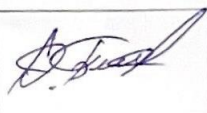
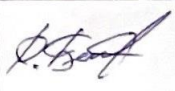
г) қорытынды

Ұсынылатын негізгі әдебиет 62 атаудан тұрады

Дипломдық жобаны дайындау
КЕСТЕСІ

| Бөлімдер атауы, қарастырылатын мәселелер тізімі | Ғылыми жетекші мен кеңесшілерге көрсету мерзімдері | Ескерту |
|---|--|---------|
| Кіріспе | 15.12.2023 | - |
| Негізгі бөлім | 18.01.2024 | - |
| Әдебиетке шолу | 20.02.2024 | - |
| Материалдар мен зерттеу әдістері | 22.03.2024 | - |
| Нәтижелер мен талқылаулар | 17.04.2024 | - |
| Қорытынды | 19.05.2024 | - |

Дипломдық жоба бөлімдерінің кеңесшілері мен норма бақылаушының аяқталған жобаға қойған
қолтаңбалары

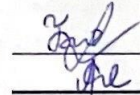
| Бөлімдер атауы | Кеңесшілер, аты, әкесінің аты, тегі (ғылыми дәрежесі, атағы) | Қол қойылған күні | Қолы |
|---------------------------------|--|-------------------|---|
| Дипломдық жобаның 1-6 бөлімдері | Ботбаев Д.М. | 07.06.24 ж. |  |
| Норма бақылау | Ботбаев Д.М. | 07.06.24 ж. |  |

Ғылыми жетекші



Ботбаев Д.М.

Тапсырманы орындауға алған білім алушы



Базарканова Н.Е.

Өтеғали А.С.

Күні

«15» желтоқсан 2023ж.

АНДАТПА

Бұл дипломдық жобаның тақырыбы – «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау». Диплодық жоба кіріспе, негізгі бөлім, параграфтарға бөлінген 3 бөлім, қорытынды және пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Дипломдық жобаның мәтіні 2 кесте мен 10 суреттен тұрады. Зерттелген ғылыми әдебиеттер саны - 62.

Әдебиетке шолуда өкпе қатерлі ісігіне байланысты заманауи түсініктер мен ақпараттар көрсетілген. Өкпе қатерлі ісігі гендеріндегі мутациялар және гендердің экспрессиясын талдау жүргізілген. Бөлімдерде жалпы биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып нәтижелер қарастырылған. Дифференциалды экспрессияланған гендер туралы зерттеулер, өкпе қатерлі ісігіндегі ақуыздар желісі талданған. Дерекқорларға сүйене отырып, зерттеу талқыламасы жазылған. Қорытындыда жүргізілген зерттеу нәтижесінде алынған негізгі тұжырымдар келтірілген.

Түйін сөздер: NSCLC, EGFR, ALK, KRAS, мутация, патогенез, биопсия, дифференциалды экспрессиялық талдау.

АННОТАЦИЯ

Тема этого дипломного проекта – «оценка экспрессии ключевых генов при раке легких с использованием биоинформатических инструментов». Диплоидный проект состоит из введения, основной части, 3 частей, разделенных на параграфы, заключения и списка использованной литературы. Текст дипломного проекта состоит из 2 таблиц и 10 рисунков. Количество изученной научной литературы - 62.

Обзор литературы показывает современные концепции и информацию, связанную с раком легких. Были проведены мутации в генах рака легких и анализ экспрессии генов. В разделах рассматриваются результаты с использованием общих биоинформатических инструментов. Были проанализированы исследования дифференцированных экспрессируемых генов, сети белков при раке легких. На основе баз данных написано исследовательское обсуждение. В заключении приводятся основные выводы, полученные в результате проведенного исследования.

Ключевые слова: NSCLC, EGFR, ALK, KRAS, мутация, патогенез, биопсия, дифференциально-экспрессионный анализ.

ANNOTATION

The topic of this thesis project is «evaluation of the expression of key genes in lung cancer using bioinformatic tools». The graduation project consists of an introduction, the main part, 3 parts divided into paragraphs, a conclusion and a list of references. The text of the graduation project consists of 2 tables and 10 figures. The number of scientific literature studied is 62.

A literature review shows current concepts and information related to lung cancer. Mutations in lung cancer genes and gene expression analysis were performed. The sections discuss the results using common bioinformatic tools. Studies of differentiated expressed genes and protein networks in lung cancer were analyzed. A research discussion has been written based on databases. In conclusion, the main conclusions obtained as a result of the conducted research are presented.

Key words: NSCLC, EGFR, ALK, KRAS, mutation, pathogenesis, biopsy, differential expression analysis.

МАЗМҰНЫ

| | |
|---|----|
| Кіріспе | 9 |
| Негізгі бөлім | 10 |
| 1 Әдебиетке шолу | 10 |
| 1.1 Өкпе қатерлі ісігі туралы заманауи түсініктер | 10 |
| 1.2 Темекі шегетіндер мен темекі шекпейтіндердегі өкпе қатерлі ісігі | 11 |
| 1.3 Өкпе қатерлі ісігіндегі генетикалық өзгерістер | 12 |
| 1.4 EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS гендеріндегі мутациялар | 15 |
| 1.5 Өкпе ісігінің молекулалық патогенезі | 17 |
| 1.6 Сұйық биопсия | 18 |
| 1.7 Өкпе қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясы | 19 |
| 1.8 Емдеу процесінде өкпе ісіктерінің эволюциясы | 21 |
| 2 Материалдар мен зерттеу әдістері | 24 |
| 2.1 Бионформатикалық құралдарды пайдалана отырып, экспрессиялық талдаулар | 24 |
| 3 Нәтижелер мен талқылаулар | 26 |
| 3.1 Дифференциалды экспрессиялық талдау және DEG идентификациясы | 26 |
| 3.2 DEG курациясы | 27 |
| 3.3 DEG байыту талдауы | 27 |
| 3.4 Ақуыз-ақуыз желісін талдау | 29 |
| 3.5 Humane Protein Atlas дерекқорын пайдалану | 30 |
| 3.6 Зерттеу талқыламасы | 31 |
| Қорытынды | 33 |
| Пайдаланылған әдебиеттер тізімі | 34 |

КІРІСПЕ

Өкпенің қатерлі ісігі бүкіл әлемде ең көп таралған және өлімге әкелетін қатерлі ісіктердің бірі болып табылады, бұл диагностика мен емдеуде айтарлықтай қиындықтар тудырады. Өкпенің қатерлі ісігінің дамуы мен өршуінің негізінде жатқан күрделі молекулалық механизмдерді түсіну, пациенттердің нәтижелерін жақсарту үшін өте маңызды.

Бұл материалда біз озық биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып, өкпе ісігінің дамуына қатысатын негізгі гендердің экспрессиясын зерттейміз. Жүйелі талдау арқылы біз өкпенің қатерлі ісігін емдей алатын әлеуетті биомаркерлер мен емдік мақсаттарды анықтауға тырысамыз. Біріншіден, біз PubMed сияқты жалпыға қолжетімді дерекқорларды талдау және кең ауқымды әдебиеттерге шолу негізінде өкпе ісігімен байланысты негізгі гендердің тізімін мұқият жасадық. Бұл гендер өкпе канцерогенезіне қатысатын әртүрлі онкогендерді, ісік супрессорларын және сигнал беру жолдарын қамтиды, соның ішінде EGFR, KRAS және т.б. Жақын болашақта өкпе ісігі терапиясының тиімділігі туралы болжам көңіл көншітпейді. Өкпенің қатерлі ісігін кеш кезеңдерде анықтау сәтті емдеу ықтималдығын айтарлықтай төмендетеді, ал ерте анықтау кезінде өмір сүру деңгейі бірнеше есе артады .

Жобаның өзектілігі: Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау.

Жобаның мақсаты: Өкпе қатерлі ісігінің генетикалық нұсқаларын және олардың терапевтік стратегияларды өзгертуге көмектесетін себептерді анықтау.

Жобаның міндеттері:

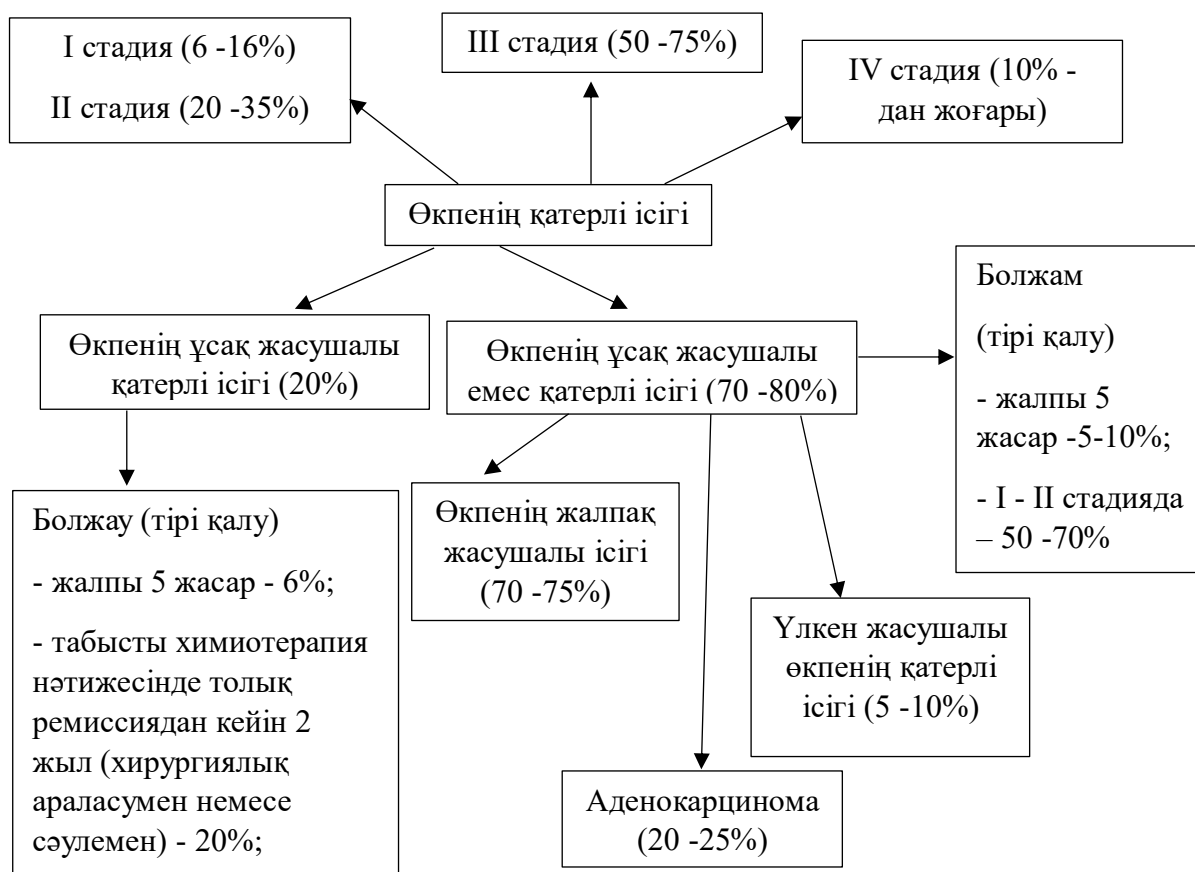
1. Белгілі гендер арқылы зерртеу жұмыстарын жүргізу.
2. Алынған нәтижелерді биоинформатикалық әдіс-құралдармен талдау.

Негізгі бөлім

1 Әдебиетке шолу

1.1 Өкпе қатерлі ісігі туралы заманауи түсініктер

Өкпенің қатерлі ісігі әлемнің көптеген бұралған елдерінде өлімнің жетекші себебі болып табылады. Жыл сайын өкпе қатерлі ісігі шамамен 1,2 миллион адамға диагноз қойылады, ал планетаның 1 миллионнан астам тұрғыны өкпе қатерлі ісігінен қайтыс болады [1]. Онкологиялық аурулардың құрылымында өкпенің қатерлі ісігі 12,8% құрайды [2]. Денсаулық сақтау стандарты ең жоғары елдерде де өкпе обырының 5 жылдық өмір сүру көрсеткіштері небәрі 15% құрайды, ал медицина дамуының орташа деңгейінде бұл көрсеткіш 5-7% - ға әрең жетеді [3]. Өкпенің қатерлі ісігінің барлық жағдайларының шамамен 80% - ы өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі (NSCLC) [4]. Үнемі жетілдіруге қарамастан, бұл үрдісте соңғы жылдары өмір сүру көрсеткіштерінің жақсаруы байқалмайды (сурет 1). Жалпыланған деректер бойынша өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігі бар науқастардың 5 жылдық тірі қалуы (NSCLC) II сатысы орта есеппен 46% құрайды, IIIA-сатыларда 11-15% - дан аспайды [5-6]. Қазіргі уақытта өкпенің қатерлі ісігінің патогенезі анық емес, бірақ, әдетте, ең маңызды себептердің бірі мутациялардың жинақталуы болып табылады, оның ішінде жалғыз нуклеотидтік трансформациялар, шағын фрагменттерді енгізу және жою, көшіру санының өзгеруі және хромосомалық қайта құрылымдаулар.

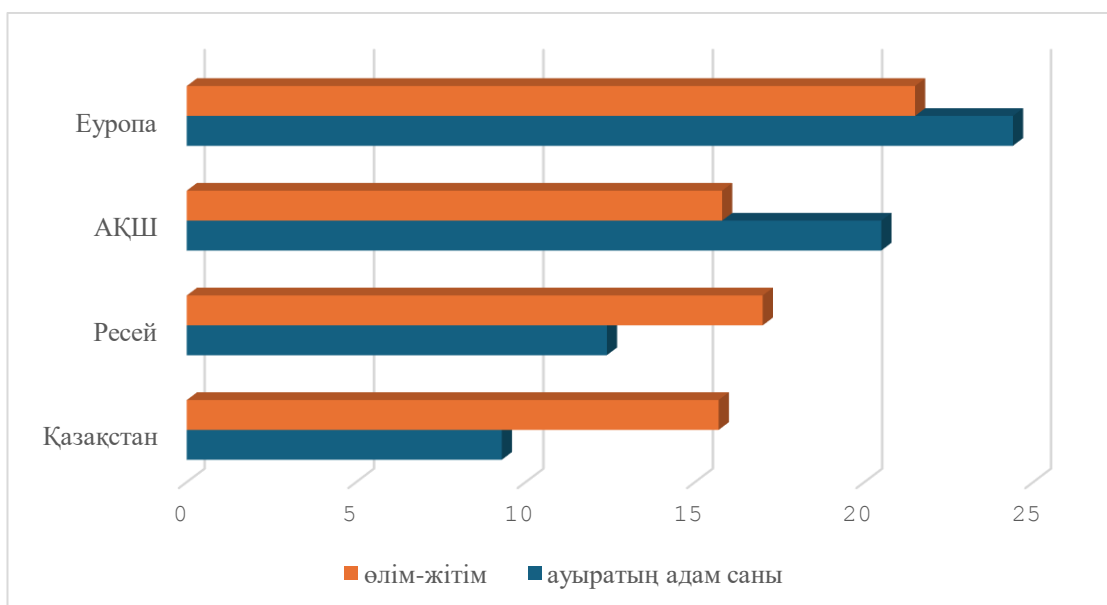


Сурет 1 - Өкпе ісігінің клиникалық морфологиялық сипаттамалары және аурудың болжамы

1.2 Темекі шегетіндер мен темекі шекпейтіндердегі өкпе қатерлі ісігі

XX ғасырда өкпе ісігімен сырқаттанушылық құрылымында елеулі өзгерістер болды. Бастапқыда өкпенің қатерлі ісігі «эпидемиясына» темекі тұтынудың күрт өсуі себеп болды. Тарихи тұрғыдан темекі құрамында шайырдың едәуір мөлшері бар күшті темекі сорттарынан пайда болды. Сонымен қатар, шайырдың экспозициясы негізінен өкпе ісігінің скамозды жасушалық гистологиялық түрінің пайда болуымен байланысты [7].

Темекі шегу мен өкпенің қатерлі ісігінің пайда болу қаупі арасындағы күшті байланыстардың ашылуы XX ғасырдағы онкологиядағы негізгі оқиғалардың бірі болды - бұл онкологиялық аурулардың алдын алудың бастамасы болды. XX ғасырдың ортасында темекі шегу Солтүстік Америка мен Батыс Еуропада темекі шегуші ерлер халқының 80% -на дейін құрады. Темекі шегудің мұндай таралуымен темекі тартпайтын адамдарда өкпенің қатерлі ісігімен ауыру жағдайлары өкпе ісігімен сырқаттанушылық құрылымына елеусіз үлес қосқаны таңқаларлық емес. Канцерогендік факторлардың әсеріне қарамастан өкпенің қатерлі ісігінің даму мүмкіндігі осы ғасырдың басында ғана мамандардың назарын аудара бастады - мұндай бақылаулар темекі шегумен күресудің тиімділігі мен жалпы аурушандықтың төмендеуінің арқасында мүмкін болды (сурет 2). Бұл ауру шылым шекпейтін адамдарда да негізінен безді ісіктермен сипатталатыны белгілі болды [8].



Сурет 2 - Диаграммада өкпе обырының статистикасы көрсетілген

Қазақстан Республикасында жыл сайын 3500-ге жуық адам өкпенің қатерлі ісігімен ауырады және одан 2086 адам қайтыс болады, яғни күн сайын өкпе ісігі 6-7 қазақстандықтың өмірін қияды. Өкпенің қатерлі ісігін емдеу туралы

шешімдер, темекі шегушінің мәртебесіне қарамастан, гистология, молекулалық профиль, аурудың сатысы және пациенттің қалауы сияқты факторларға негізделген. Арнайы молекулалық өзгерістерге қарсы мақсатты терапия (мысалы, EGFR ингибиторлары, ALK ингибиторлары), әсіресе белсенді мутациялары бар темекі шекпейтін өкпенің қатерлі ісігі жағдайында тиімділігін көрсетті. Темекі шегетіндер мен темекі шекпейтіндердің өкпе ісігі арасындағы айырмашылықтарды түсіну жеке емдеу стратегияларын әзірлеу және әртүрлі популяциялардағы пациенттердің нәтижелерін жақсарту үшін өте маңызды.

1.3 Өкпе қатерлі ісігіндегі генетикалық өзгерістер

Генетикалық өзгерістерге нүктелік мутациялар мен хромосомалық қайта құрулар жатады, мысалы, анеуплоидия, хромосомалық аберрациялар, гетерозиготалықтың жоғалуы және микросателлиттік ДНҚ тұрақсыздығы [8]. Көп жағдайда мутациялар нуклеотидтерді енгізу және алмастыру нәтижесінде пайда болады. Өкпенің қатерлі ісігі онкогенезді ынталандыратын және аурудың өршуіне әсер ететін көптеген генетикалық өзгерістермен сипатталады.

1-кесте - Өкпе ісігі бар науқастардың ісік тінінің ДНҚ және айналымдағы ДНҚ-да патогенетикалық маңызды гендердің мутациясын анықтау жиілігі

Ескерту. DHPLC# талдау – жоғары ажыратымдылықтағы сұйық хроматография арқылы денатурация; SARMS# талдау – «шаян» мутацияларын анықтау арқылы талдау.

| Ген | Анықтау әдісі | Ісік ұлпасы | ДНҚ |
|------------------|---|--|---|
| p53 | ПТР және шектеуді талдау | 13/38 (34%) – NSCLC 45/60 (75%) – SCLC – – | 12/80 (15%) – NSCLC – 12/40 (29%)– NSCLC 17/56 (30%) – NSCLC |
| p53 5-8 экзон | Шектеу талдауы, аллельге тән ПТР (MASA) | 26/64 (41%) – NSCLC | 19/64 (40%) – NSCLC |
| p53 5-8 экзон | «Кірістірілген» ПТР және секвенирлеу | 33/58 (60%) - NSCLC, 32/40 (79%) – дисплазия, in situ карциномасы, 2/35 | – |

| | | | |
|-------|--|---|--|
| | | (5%) – альвеолярлы жасушалық гиперплазия | |
| KRAS | ПТР, DHPLC [#] талдауы | – | 15/36 (42%) – NSCLC 12/40 (30%) – бақылау |
| KRAS | ПТР және секвенирлеу | 102/418 (24%) – 2-экзон – NSCLC 18/45(39%) – атипті аденоматозды гиперплазия | – 26/54 (48%) – NSCLC |
| EGFR | ПТР және секвенирлеу | 44/58 (76%) – экзон 18–22 – NSCLC және SCLC | |
| EGFR | SARMS [#] талдау, секвенирлеу | 23/46 (50%) – NSCLC | 17/18 (94%) – айналымдағы жасушалар – NSCLC 7/18 (39%) – плазма – NSCLC |
| EGFR | Микрофлюидтік ПТР | 16/35 (46%) – экзон 19 немесе L858R мутациялары – NSCLC | 6/35 (17%) – 19-экзондағы делециялар 9/35 (26%) – L858R мутациялары – NSCLC |
| HER-2 | ПТР, секвенирлеу | 4/53 (7%) экзон 19–20 – NSCLC | – |
| RB1 | Мультиплексті ПТР | 40/125 (32%) – SCLC және 3/125 (2%) – NSCLC | – |
| p16 | Мультиплексті ПТР | 24/125 (19%) – NSCLC және 7/125 (5%) – SCLC | – |

EGFR мутациялары, әсіресе экзон 19 жойылуы және L858R нүктелік мутациялары өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігінде (NSCLC), әсіресе аденокарцинома гистологиясында жиі кездеседі. Бұл мутациялар жасушалардың

көбеюіне және өмір сүруіне ықпал ететін EGFR жолының активтенуіне әкеледі. ALK (анапластикалық лимфома киназалары) қайта құрулары, EML4-ALK синтезі сияқты ALK генін қамтитын хромосомалық қайта құрулар NSCLC пациенттерінің кіші тобында, әсіресе темекі шекпейтіндерде кездеседі. ALK қайта құрулары онкогендік сигнал беру жолдарын белсендіреді және ALK ингибиторларына бағытталған. ROS1 қайта құрулары, ALK қайта құруларына ұқсас, ROS1 гендерінің бірігуі негізінен темекі шекпейтіндерде NSCLC жағдайларының кіші тобында кездеседі. ROS1-позитивті ісіктер ROS1 тирозинкиназа тежегіштеріне жауап бере алады. KRAS (Кирстен егеуқұйрық саркомасының вирустық онкогенінің гомологы), KRAS мутациясы өкпе аденокарциномасында, әсіресе темекі шегушілерде жиі кездеседі. KRAS мутациясы ісіктің өсуіне және терапияға төзімділікке ықпал ететін жасушалардың көбеюі мен тіршілігінің реттелуіне әкеледі. TP53 (ісік ақуызы 53), TP53 мутациялары өкпенің қатерлі ісігінде жиі кездеседі және аурудың дамыған сатысымен, метастазбен және нашар болжаммен байланысты. TP53 өзгерістері жасуша циклінің реттелуін, апоптозды және ДНҚ жөндеу механизмдерін бұзады. STK11/LKB1 (серин/треонинкиназа 11), STK11 / LKB1 ішіндегі инактивациялық мутациялар өкпе аденокарциномаларының ішкі жиынында, әсіресе темекі шегушілерде кездеседі. STK11/LKB1 функциясының жоғалуы ісіктің өршуіне, метастазға және иммундық бақылау нүктесінің ингибиторларына төзімділікке ықпал етеді. PTEN (фосфатаза және Тензин гомологы), PTEN жоғалуы немесе инактивациясы өкпенің қатерлі ісігінің патогенезіне қатысады, жасушалардың көбеюіне, өмір сүруіне және инвазиясына ықпал етеді. PTEN өзгерістері мақсатты терапияға төзімділікпен және нашар болжаммен байланысты. BRCA1 / 2 мутациялары, гомологиялық рекомбинация арқылы ДНҚ жөндеудегі рөлімен танымал BRCA1 және BRCA2 гендеріндегі ұрық және соматикалық мутациялар өкпенің қатерлі ісігіне бейімділікке және PARP ингибиторларына емдік жауапқа қатысты.

KRAS және p53 гендері ең көп зерттелген, өйткені олардағы ауытқуларды анықтау жиілігі айтарлықтай жоғары. Арнайы маркерлерді жасау үшін KRAS геніндегі мутациялардың көпшілігі белгілі бір аймақтарда («ыстық нүктелер») болуы маңызды. KRAS генінің барлық мутацияларының 85% дейін 12 кодонда, қалғандары 13 және 61 кодондарда кездеседі [9]. p53 генінің мутациялары 50–90% жиілікпен өкпе ісіктерінде анықталады және 200-ден астам кодондарда, соның ішінде ыстық нүктелерде кездеседі. KRAS және p53 гендерінің мутациялары қақырық үлгілерінде, бронхоальвеолярлы жууда және пациенттердің қан сарысуында да жоғары жиілікте анықталады. Қақырық ДНҚ-ның ісікпен байланысты өзгерістері аурудың клиникалық белгілері пайда болғанға дейін анықталады, бұл ерте диагностикалық әдістерді жасау кезінде қақырықты гендік мутацияға талдауға мүмкіндік береді [10]. Ісіктердің айтарлықтай бөлігі хромосомалық тұрақсыздықпен сипатталады, бұл ДНҚ фрагменттерінің көшірме санында тән ауытқуларға әкеледі. Қатерлі жасуша трансформациясы кезінде хромосома фрагменттерінің жоғалуы (делециясы) жиі кездеседі. Зақымданудың бұл механизмі Rb, APC, p16 супрессорлық гендерге

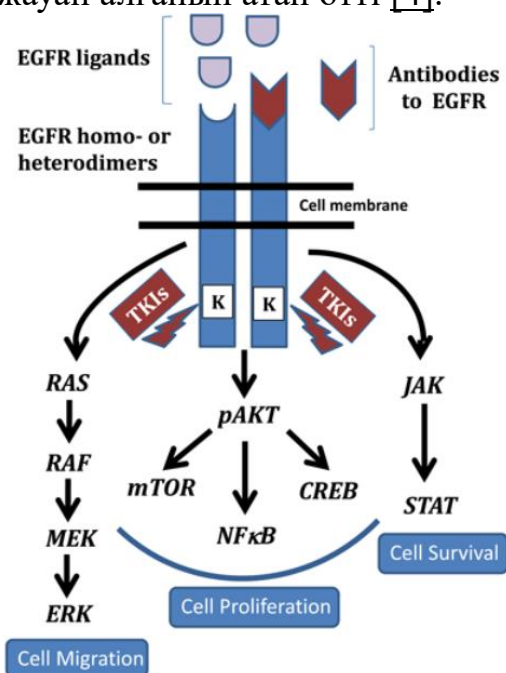
тән. Белок өнімдерінің синтезінің жоғарылауына әкелетін гендердің көшірме санының артуы HER2, NMYC, циклин D1 онкогендеріне тән.

1.4 EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS гендеріндегі мутациялар

Эпидермиялық өсу факторы геніндегі (EGFR) мутациялардың кездейсоқ ашылуы соңғы онжылдықтағы клиникалық онкологиядағы басты оқиға болды. Бастапқыда EGFR ингибиторларының дамуы эпителий текті барлық дерлік ісіктердің (карцинома) осы ақуыздың экспрессиясының жоғарылауымен сипатталатындығына негізделген. EGFR ингибиторлары «қатерлі ісік ауруының әмбебап емі» болып табылады деп күтілде [3].

I фазалық зерттеулердің нәтижелері бойынша гефитиниб пен эрлотиниб өкпенің қатерлі ісігі бар алдын ала емделген емделушілерді қамтитын II фазалық клиникалық сынақтар үшін мақұлданды. Тағы да, жұмыс нәтижелеріне пайдалы әсер гефитинибпен зерттеудің 2 елде - АҚШ пен Жапонияда жүргізілгендігі әсер етті. Шығыс нәсілінің өкілдерінде EGFR геніндегі мутациялар айтарлықтай жоғарылауымен сипатталатындықтан, азиялық пациенттерде емдеуге бұрын-соңды болмаған жауап деңгейі байқалды [11].

II фазалық сынақтардың сәттілігі цитостатикалық терапиямен біріктіріп, химиотерапиядан өтпеген өкпе обыры бар емделушілерге гефитинибті енгізуді қамтитын III фазалық сынақтардың басталуына әкелді. Мұндай зерттеудің орындылығы жануарларға жүргізілген тәжірибелердің нәтижелерімен расталды. Препаратты жасаушылардың көңілін қалдырған зерттеудің III фазасы сәтсіз аяқталды - химиотерапияға гефитиниб қосу емдеу нәтижелерінің статистикалық маңызды жақсаруына әкелмеді. Дегенмен, сарапшылар бірнеше пациенттерден тереңдігі мен ұзақтығы бойынша EGFR (сурет 3) ингибиторлық терапиясынан бұрын-соңды болмаған жауап алғанын атап өтті [4].



Сурет 3 - EGFR қатерлі ісіктердің патогенезіне қатысуы

ALK және ROS1 транслокацияларының ашылуы EGFR мутацияларын анықтаудан кейінгі LC емдеудегі екінші маңызды оқиға болып табылады. ALK және ROS1 гендерінде қайта құрылымдау бар ісіктерді емдеу әдістерінің дамуы да бірқатар кездейсоқ сәйкестіктерге байланысты екендігі таң қалдырады. ALK генінің транслокациясы 4–8% өкпе аденокарциномасында байқалады. Олар EGFR генінің мутацияларымен толық өзара әрекеттестігімен сипатталады, сондықтан ALK сынағы ісіктегі EGFR генетикалық зақымдануының болуын жоққа шығарғаннан кейін жиі жүргізіледі. EGFR кезіндегідей, ALK қайта түзілуі жалпақ жасушалы карциномаларда өте сирек кездеседі, сондықтан өкпе аденокарциномалары негізінен тексеруге жіберіледі. Соңғы уақытқа дейін Еуропа мен АҚШ-та флуоресцентті гибридизациялау ALK диагностикасының негізгі әдісі ретінде қарастырылды. Зерттеуге арналған препараттарды алдын ала таңдау үшін ALK экспрессиясының иммуногистохимиялық талдауын қолдану жиі қолданылады.

BRAF геніндегі мутациялар әртүрлі киназалардың ықтимал белсендірілуі үшін әртүрлі орындардағы ісіктерді мақсатты скрининг кезінде анықталды. Бұл зерттеулердің негізі инновациялық фармакологиялық препараттарды - жеке протеин киназаларын селективті тежей алатын спецификалық АТФ аналогтарын жасаудағы табыс болды. 2002 жылы BRAFV600E мутациялары меланома жағдайларының шамамен жартысында кездесетіні анықталды [12]. Бұл жаңалық мутацияланған BRAF тежегіштері вемурафениб пен дабрафенибтің дамуының бастапқы нүктесі болды. Кейінгі зерттеулер BRAF мутациялары тек меланомаларда ғана емес, сонымен қатар айтарлықтай төмен жиілікте болса да, басқа жерлерде ісіктерде де байқалатынын анықтады [13]. Өкпе карциномасының шамамен 3% сәйкес ақуызды өндіру кезінде экзон 14 реттілігін жоғалтуға әкелетін мутациялармен сипатталады. Бұл жағдайда MET тирозинкиназа рецепторы убикитин жүйесі арқылы реттелетін деградацияға ұшырау қабілетін жоғалтады. Бұл осы ген өнімінің шамадан тыс жинақталуына әкеледі, MET генінің 14 экзонының жоғалуы бар ісіктер иммуногистохимиялық әдіспен анықталған рецепторлардың экспрессиясының күрт жоғарылауын көрсетеді.

RAS отбасы гендеріндегі драйвер мутациялары 30 жылдан астам уақыт бұрын табылған. Осыған қарамастан, мутацияға ұшыраған KRAS және NRAS ақуыздарының спецификалық және тиімді ингибиторларын әзірлеу әлі мүмкін болмады. АҚШ-тың бұрынғы вице-президенті Джон Байденнің бастамасымен қабылданған қатерлі ісік ауруын түсіну мен емдеудегі серпіліс стратегиясы RAS ақуыздарының ингибиторларын дамытуды басымдықтардың бірі ретінде қарастырады [14]. RAS отбасы гендеріндегі мутациялар өкпенің қатерлі ісігі бар науқастардың шамамен 15-30% -ында байқалады. Шынында да, темекі шегетін науқастардағы ісіктерді қарастыратын болсақ, олардың шамамен үштен бірі RAS-мутацияға ұшырайды. Сонымен қатар, мутациялардың маңызды бөлігі темекі түтінінің канцерогендерінің әсерін көрсететін KRASG12C алмастыруымен ұсынылатын болады. Іс жүзінде KRAS мутациялары темекі

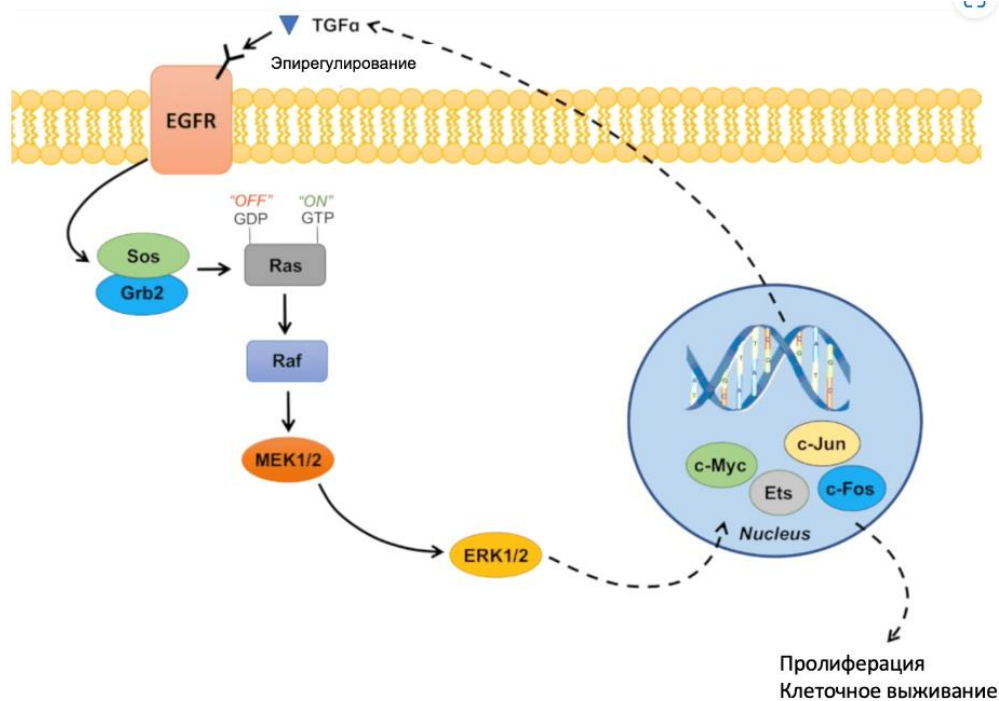
шегетіндерде байқалатын генетикалық зақымданудың жалғыз кең тараған түрі болып табылады [6].

1.5 Өкпе ісігінің молекулалық патогенезі

Өкпенің қатерлі ісігінің молекулалық патогенезі - бұл аурудың пайда болуына, өршуіне және метастазына әкелетін көптеген генетикалық және эпигенетикалық өзгерістерді қамтитын күрделі процесс. Өкпе ісіктері көптеген сигналдық каскадтардың автокриндік активтенуімен сипатталады. Атап айтқанда, өкпе ісіктерінің көпшілігі рецепторлық тирозин киназалары жіберетін сигналдарда артықшылықты көрсетеді. Мысалы, көптеген өкпе ісігі эпидермиялық өсу факторының (EGFR) жоғарылауын көрсетеді. Перитуморлық фибробласттармен HGF (гепатоциттердің өсу факторы) экспрессиясы ісік жасушаларының мембранасында орналасқан MET тирозинкиназа рецепторының белсендірілуімен бірге жүреді [5].

Өкпенің ісіктерінің барлығында дерлік супрессорлық биохимиялық каскадтардың инактивациясы байқалады. Атап айтқанда, RB1 және p53 ақуыздарымен байланысты сигналдық жолдардың жұмысындағы бұзылулар жасушалық циклді бақылауды жоғалту салдарынан жасушалардың тоқтаусыз бөлінуіне әкеледі. p53 инактивациясы сонымен қатар жаңа қатерлі ісікпен байланысты мутациялардың пайда болуына ықпал ететін бағдарламаланған жасуша өлімінің процестерін тежеумен бірге жүреді. Ісіктердің көптеген басқа түрлеріне қарағанда (сүт безінің карциномасы) өкпенің қатерлі ісігінде шағын интрагендік мутациялар жиі кездеседі. Бұл мүмкіндік ісікке қарсы жаңа агенттерді дамытудың перспективаларын ашады. Шынында да, макромутациялардан (хромосома локустарының күшеюі және жойылуы) айырмашылығы, микромутациялар жаңа белок изоформаларының түзілуіне әкелуі мүмкін, бұл жағдайда ісік жасушасы қалыпты эпителийден сапалы молекулалық айырмашылықтарға ие болады, бұл ісікке қарсы препараттардың «нысандарын» іздеуді жеңілдетеді. Бұл пікірлер эпидермистің өсу факторы рецепторының тежегіші болып табылатын gefitinib препаратының клиникалық сынақтарының нәтижелерімен расталады. Жақында жүргізілген зерттеулер gefitinibтің негізінен мақсатты рецептордағы интрагендік мутация бар ісіктерге қатысты жоғары клиникалық әсер көрсететінін көрсетті.

Өкпе қатерлі ісігінің молекулалық патогенезі ісіктің дамуы мен өршуіне әкелетін молекулалық деңгейдегі оқиғалардың күрделі жиынтығын қамтиды. Өкпе қатерлі ісігінің молекулалық патогенезінің кейбір негізгі аспектілері: Онкогендер мен ісік супрессор гендеріндегі мутациялар, жоғарыда айтылғандай, EGFR, ALK, ROS1, KRAS, TP53 (сурет 4) және басқалар сияқты гендердің мутациялары жасушалардың бақылаусыз өсуіне және бөлінуіне әкелуі мүмкін, бұл өкпе ісігінің дамуына ықпал етеді.



Сурет 4 - Өкпенің қатерлі ісігінің дамуына RAS/RAF/MEK/MAPK сигнал беру жолының қатысуы

Сигнал беру жолдарын белсендіру, EGFR және ALK сияқты көптеген онкогендер жасушаларда MAPK және PI3K/AKT/mTOR сияқты әртүрлі сигналдық жолдарды белсендіреді, олар жасуша пролиферациясына және ісік жасушаларының өмір сүруіне ықпал етеді. Өкпенің қатерлі ісігінің молекулалық патогенезін түсіну осы ауруды диагностикалау, емдеу және алдын алудың жаңа тәсілдерін, соның ішінде нақты молекулалық мақсаттарға бағытталған жеке терапияны дамытуға көмектеседі. Өкпенің қатерлі ісігінің молекулалық патогенезін түсіну мақсатты терапияны, дәл медицина тәсілдерін және пациенттердің нәтижелерін жақсартуға және ауруды жекелендірілген басқаруға бағытталған биомаркерге негізделген емдеу стратегияларын әзірлеу үшін өте маңызды.

1.6 Сұйық биопсия

Сұйық биопсия - қан, зәр немесе жұлын сұйықтығы сияқты дене сұйықтықтарында кездесетін айналымдағы ісік жасушалары (CTCs), жасушасыз ДНҚ (cfDNA) және жасушадан тыс көпіршіктер (EVS) сияқты биомаркерлерді талдауды қамтитын инвазивті емес диагностикалық әдіс. Сұйық биопсия дене сұйықтықтарындағы (қан, несеп, сілекей, қақырық және т.б.) ісік жасушаларын немесе олардың фрагменттерін анықтауға және талдауға бағытталған әдістер кешенін қамтиды. Өкпенің қатерлі ісігі бар науқастар үшін бұл саланың ең көп зерттелетін аспектісі ісік жасушаларынан тікелей плазмаға түсетін айналымдағы ДНҚ талдауы болып табылады. Нақты тәжірибеде сұйық биопсия айтарлықтай қиындықтарға тап болады, атап айтқанда, ол пациентте ісік ошақтарының

жеткілікті үлкен көлемі болған жағдайда ғана тиімді, ал бұл әдістің кішкентай ісіктерді талдауға сезімталдығы жоқ. Ісік ДНҚ-ның қанға шығарылуы, ең алдымен, скамозды жасушалық карциномаға тән, яғни көптеген «пайдалы» мутациялар байқалмайтын өкпе ісігінің түрі үшін қолданылады. Мақсатты терапия үшін үлкен қызығушылық тудыратын аденокарциномалар плазмадағы айналымдағы ДНҚ-ның төмен деңгейімен сипатталады [1].

Теориялық тұрғыдан сұйық биопсия кейде ісік ошақтарының мутациялы күйін бастапқы ісіктің қалыптасу кезеңінде де анықтауға мүмкіндік береді. Шынында да, онкологтар әрқашан дерлік ісік тінінің үлгілерін морфологиялық немесе цитологиялық препараттар түрінде иемденеді. Олардың екеуі де 100% сенімділікпен талдау жасауға мүмкіндік береді. Сұйық биопсия жанама әдіс болып табылады - ол ісік материалының өзін емес, оның фрагменттерін талдайды. Бұл әдістің сезімталдығы шамамен 50% жетеді, яғни тіпті идеалды жағдайда да мутацияланған айналымдағы ДНҚ ісік тінінде мутация бар науқастардың жартысында ғана анықталады. Сұйық биопсия нуклеин қышқылын анықтау әдістерінің мүмкіндіктерінің шегінде жұмыс істейді, бұл жалған теріс нәтижелерді ғана емес, сонымен қатар жалған оң нәтижелерді алу қаупін тудырады. Тирозинкиназа ингибиторларымен терапия кезінде аурудың өршуі кезінде өкпе обырының молекулалық диагностикасы туралы айтатын болсақ, жағдай түбегейлі өзгереді. Қатерлі ісіктің бастапқы диагнозы әрқашан ісік ошағына биопсияның қажеттілігін білдірсе, емдеу кезінде қайталанатын биопсия стандартты шаралар болып табылмайды. Метастатикалық ошақтарды қайталап талдаумен байланысты табиғи техникалық және деонтологиялық қиындықтардан басқа, терапияға төзімділікті алудың көптеген балама механизмдерінің болуына байланысты прогрессивті ісіктің бір аймағын талдау толық көрсетпеуі мүмкін екенін есте ұстаған жөн.

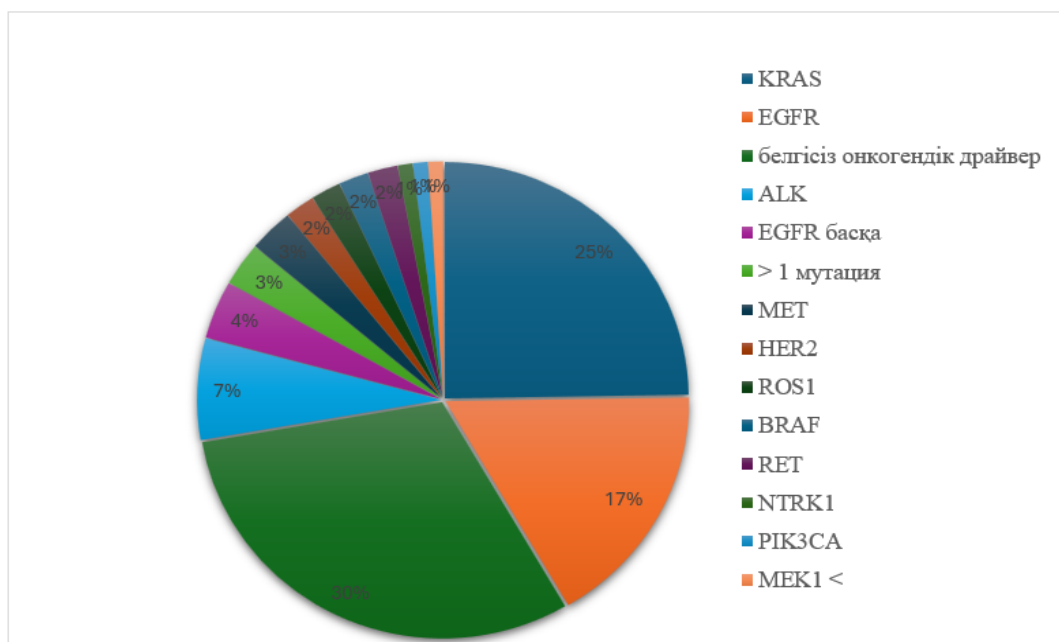
Сұйық биопсияны LC ерте диагностикасына бейімдеуге бағытталған эксперименталды әзірлемелер бар. Атап айтқанда, Коэннің жұмысы үлкен резонанс тудырды [15], онда ерте сатыдағы қатерлі ісіктері бар емделушілер белок пен мутациялы маркерлер кешенін қолдану арқылы сыналған. Мұндай әзірлемелердің іс жүзінде қолданылуы алдағы жылдары белгіленеді. Жалпы алғанда, сұйық биопсия қатерлі ісік диагностикасының, бақылаудың және қатерлі ісіктің әртүрлі түрлерін жекелендірілген емдеудің әмбебап және аз инвазивті құралы ретінде үлкен перспективаға ие. Ағымдағы зерттеулер мен технологиялық жетістіктер онкологияда оның пайдалылығы мен клиникалық қолданылуын кеңейтуді жалғастыруда.

1.7 Өкпе қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясы

Өкпенің қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясы гендердің мутацияларына, күшейтілуіне немесе жойылуына байланысты өзгеруі мүмкін, бұл белгілі бір гендердің экспрессия деңгейлерінің өзгеруіне әкеледі. Кейбір гендер шамадан тыс экспрессиялануы мүмкін, ал басқалары жоғары немесе төмен реттелуі мүмкін. Ген экспрессиясындағы бұл өзгерістер өкпе ісігінің дамуы мен өршуіне,

сондай-ақ емдеуге сезімталдыққа әсер етуі мүмкін. Өкпенің қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясын зерттеу аурудың молекулалық механизмдерін түсінуге және диагностика мен емдеудің тиімді әдістерін жасауға көмектеседі. Өкпенің қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясы онкогенезді реттеуде, ісіктің дамуында және емдеуге жауап беруде шешуші рөл атқарады. Өкпенің қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясының негізгі аспектілеріне жатады:

Ген экспрессиясының реттелуінің бұзылуы, өкпенің қатерлі ісігі гендік экспрессияның қалыптан тыс үлгілерімен сипатталады, соның ішінде онкогендік реттеудің жоғарылауы және ісікті басатын гендердің реттелуінің төмендеуі. Бұл өзгерістер жасушалардың бақылаусыз көбеюіне, апоптоздан жалтаруға, ангиогенезге, инвазияға және метастазға ықпал етеді. Гистологиялық және молекулалық кіші типтер, ген экспрессиясының профильдері өкпе ісігінің әртүрлі гистологиялық және молекулалық кіші түрлерінде ерекшеленеді. Мысалы, аденокарцинома (сурет 5), скамозды жасушалық карцинома, өкпенің ұсақ жасушалық карциномасы (SCLC) және басқа сирек кездесетін кіші типтер олардың бірегей молекулалық сипаттамалары мен биологиялық мінез-құлқын көрсететін ген экспрессиясының айқын белгілерін көрсетеді. Драйвер мутациялары және онкогендік сигнал беру жолдары, EGFR мутациялары, KRAS мутациялары, ALK қайта құрылымдары және т.б. сияқты генетикалық өзгерістер өкпе ісігіндегі ген экспрессиясының реттелуінің бұзылуына әкеледі. EGFR жолы, MAPK/ERK жолы, PI3K/AKT/mTOR жолы және т.б. қоса, онкогендік сигнал беру жолдарының белсендірілуі ген экспрессиясы мен жасуша функцияларына кейінгі әсерлерге әкеледі. Ісік микроортасы және иммундық ген экспрессиясы, қатерлі ісік жасушалары, иммундық жасушалар және строма компоненттері арасындағы өзара әрекеттесумен сипатталатын өкпе ісігіндегі ісік микроортасы ген экспрессиясының үлгілеріне әсер етеді. Иммундық бақылау нүктелерінің молекулаларымен (мысалы, PD-L1, CTLA-4) және иммундық жасушалардың инфильтрациясымен байланысты иммунитетке байланысты ген экспрессиясының қолтаңбалары ісіктің иммунитеттен жалтаруына және иммунотерапияға жауап беруіне әсер етеді. Биомаркерлер және емдік мақсаттар, ген экспрессиясын профильдеу өкпе обырын диагностикалау, болжау және емдеуді таңдау үшін әлеуетті биомаркерлер мен емдік мақсаттарды анықтайды. Мысалы, дәріге төзімділікке, метастазға және болжамға байланысты ген экспрессиясының қолтаңбалары емдеу шешімдерін қабылдауға және пациенттердің нәтижелерін болжауға көмектеседі. Дәл медицина және мақсатты терапия, ген экспрессиясын талдаудағы жетістіктер EGFR ингибиторлары, ALK ингибиторлары, ROS1 ингибиторлары және иммундық бақылау нүктесінің ингибиторлары сияқты мақсатты терапияны қолдануды анықтау арқылы өкпе ісігіндегі тиімді молекулалық өзгерістерді анықтауға мүмкіндік береді. Ісік гендерінің экспрессиясының жеке профильдеріне негізделген жеке емдеу тәсілдері пациенттердің емдік тиімділігі мен нәтижелерін арттырады.



Сурет 5 - Өкпе аденокарциномасындағы мутациялардың таралуы

Жалпы алғанда, өкпенің қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясының және генетикалық тестілеудің қыр-сырын түсіну оның молекулалық патогенезін анықтау, жаңа емдік мақсаттарды анықтау және диагностика мен емдеуді тиімдірек ету үшін дәл медицина тәсілдерін ілгерілету үшін маңызды.

1.8 Емдеу процесінде өкпе ісіктерінің эволюциясы

Молекулярлық онкологиядағы тағы бір үлкен жетістік – емдеу кезінде ісіктердің молекулалық портреттерінің эволюциясын зерттеудегі серпіліс. Жалпы, ісік геномы генетикалық тұрақсыздықтың жоғары деңгейімен сипатталады, бұл ісік ошақтарының әртүрлі аймақтарында айтарлықтай молекулалық гетерогенділікпен байланысты. Дегенмен, «драйвер» мутацияларына келетін болсақ, ісік ішілік гетерогенділік тән құбылыс емес, сондықтан өкпе қатерлі ісігі үшін қолданылатын диагностикалық шаралардың барлығы дерлік биопсия материалының бір үлгісін зерттеумен шектеледі [16].

Ісік фокусының табиғи қалыптасуы мен өсуі кезінде көптеген мутациялардың жинақталуы азды-көпті кездейсоқ жүреді – көптеген генетикалық оқиғалар «мутациялық шу» тудырады, бірақ ісік клондарын таңдауға тікелей қатыспайды. Емдеу тағайындалған кезде жағдай күрт өзгереді – мақсатты терапия әсерінен ісік клондарының эволюциясы EGFR-мутацияланған өкпе карциномалары үшін барынша зерттелген. Тиімді жүйелі емдеу фондында препараттың әсеріне қарсы тұру қабілеті бар жасуша клондары бірден артықшылыққа ие болады. Кейбір жағдайларда жеке төзімді жасушалар бастапқы ісікте алдын ала болады, басқа жағдайларда олар терапия кезінде пайда болуы мүмкін. Төзімді клондардың пайда болуы, сызықтық процесс емес – дәрілік заттың әсері басталғаннан кейін алғаш рет, бірнеше сағат немесе күн өткен соң кейбір жасушалардың экспрессиялық қайта бағдарламалануы орын

алады, бұл оларға дәрілік жүктемеден аман қалуға және жаңа генетикалық оқиғаларды сынау үшін резервуар құруға мүмкіндік береді [17]. Гефитиниб пен эрлотинибке төзімділіктің негізгі механизмі EGFR генінде екінші мутацияның пайда болуы – T790M. Бұл мутация рецептордың конформациясын өзгертіп, оның препаратпен байланысуын азайтады. T790M аллелі бірінші буын EGFR тежегіштеріне төзімді өкпе обырларының шамамен 50%-да байқалады. T790M мутацияланған өкпе карциномалары үшін жаңа EGFR ингибиторы, осимертиниб жасалды. Ол қазірдің өзінде клиникалық сынақтардан сәтті өтті және пайдалануға тіркелді. T790M-позитивті клондардың кенеюінен басқа, өкпе обырының EGFR тежегіштерімен терапияға төзімділігі басқа да генетикалық оқиғалармен қамтамасыз етіледі, мысалы, MET және HER2 онкогендерінің күшеюі, RAS отбасы гендерінің мутациялары және т.б. Анти-EGFR терапиясы кезінде бір емделушіден алынған әртүрлі ісік ошақтарында әртүрлі гефитинибке төзімді мутациялардың пайда болу жағдайлары сипатталған. Негізінде ұқсас процестер басқа өкпенің қатерлі ісігіне спецификалық мутацияланған ақуыздарға және олардың ингибиторларына, атап айтқанда ALK, ROS1, MET және т.б. қатысты табылды [18].

Өкпенің қатерлі ісігінде анықталуы мүмкін геномдық өзгерістердің көп мөлшері мен көптеген түрлерін ескере отырып, бірнеше маңызды клиникалық сұрақтар туындайды: қай пациенттерді бағалау керек, қашан тестілеу керек және қандай сынақтарды қолдану керек? Ұлттық кешенді онкологиялық желінің (NCCN) [19] ең соңғы ұсыныстарына сүйене отырып, өкпе аденокарциномасы, ірі жасушалы нейроэндокриндік карцинома немесе басқаша көрсетілмеген NSCLC бар барлық пациенттер, кем дегенде, EGFR мутацияларына, ALK қайта құрылымдарына тестілеуден өтуі керек, ROS1 қайта құрулары және BRAF мутациялары – өйткені осы молекулалық топтардың әрқайсысы үшін FDA мақұлдаған мақсатты емдеу әдістері бар. Дәл осындай сынақтарды ешқашан темекі шекпеген жалпақ жасушалы өкпе гистологиясы бар науқастар үшін және аралас гистологиялық ісіктері бар науқастар үшін қарастырған жөн. Сол сияқты, еуропалық медициналық онкология қоғамының клиникалық тәжірибесінің ең соңғы нұсқауларына сәйкес [20], EGFR мутациялары мен ALK қайта құрылымдарына молекулалық тестілеу жалпы скамозды емес NSCLC бар барлық пациенттерге және ешқашан диагноз қойылмаған скамозды жасушалы гистологиялық ісіктері бар науқастарға ұсынылады. Екі нұсқаулық бастапқы терапевтік таңдау осы сынақтардың нәтижелеріне негізделуі керек екенін атап көрсетеді. Мақсатты терапиямен емделушілерде аурудың өршуі кезінде қайталанатын биопсия мен ісіктің қосымша молекулалық тестілеуінің прецеденті бар. Қайта молекулалық тестілеудің мақсаты - алынған дәріге төзімділікті қамтамасыз ететін молекулалық механизмді анықтау және осылайша пациентке терапияның ең ұтымды екінші желісін таңдау. Бүгінгі күнге дейін ең жақсы зерттелген мысал EGFR мутациясы бар өкпе обырына қатысты, онда пациенттер осимертинибпен емдеу керектігін анықтау үшін T790M мутациясына үнемі тексеріледі.

Молекулалық тестілеуді қалай жүргізу керектігі туралы бірнеше анықтау әдістерін қолдануға болады, соның ішінде дәстүрлі Сэнгер секвенциясы, нақты уақыттағы ПТР, флуоресцентті *in situ* будандастыру және келесі ұрпақ секвенциясы (NGS). Алайда, NCCN нұсқауларында тестілеу 1988 жылғы АҚШ клиникалық зертханаларын жақсартуға арналған түзетулерге сәйкес сертификатталған зертханада жүргізілуі керек екендігі атап көрсетілген. Ісік үлгілерінің NGS сынағы ісік генотипін анықтау үшін клиникалық диагностикалық сынақтардың алдыңғы қатарына шықты. NGS панельдерінің бірнеше түрі бар, соның ішінде шағын гендік панельдер (әдетте 20-40 ген) және үлкен гендік панельдер (әдетте бірнеше жүз ген). Тұтастай алғанда, NGS негізіндегі талдаулар жоғарыда талқыланған геномдық нұсқалардың барлық түрлерін, соның ішінде бір нуклеотидті нұсқаларды, инерцияларды жоюды және хромосомалық қайта құруларды анықтай алады. Жақында FDA NGS (Foundation One CDX) негізіндегі алғашқы революциялық *in vitro* диагностикалық сынақты мақұлдады [21], ол қатты ісіктің кез келген түріндегі 324 гендегі мутацияларды анықтай алады. Бұл тест сонымен қатар микросателлиттік тұрақсыздық пен TMB белгілері туралы хабарлайды [22]. Әрине, өкпенің қатерлі ісігі мен ісіктің басқа түрлерінде ісіктерді терең мутациялық тестілеуді жүйелі түрде жүзеге асыруға ықпал ете отырып, медициналық қызмет көрсетушілер барлық пациенттер үшін дәл терапевтік тәсілдерді ұсына алады деп үміттенеміз.

Бірақ қатерлі ісік клеткаларының ДНК-сы бүкіл әлемде шифрлануда және қазірдің өзінде біз ісіктердің геномдық деректерін жүктеп алуға, оларды белгілі бір науқаста көргенімізбен салыстыруға және оны қалай емдеу керектігін жақсырақ түсінуге болатын ашық деректер базасы бар. Сонымен қатар, қатерлі ісік клеткаларының геномдарының үлкен санын талдау, соның ішінде машиналық оқытуды қолдану геномдағы ең алдымен қарауды қажет ететін жоғары мутацияланған ошақтарды анықтауға мүмкіндік берді. 2018 жылы американдық Джонс Хопкинс университетінің ғалымдары мутациялар туралы жинақталған білімге сүйене отырып, адамның өзі әлі ештеңе сезінбейтін және сканерлеу ештеңе көрсетпеген кезде қатерлі ісік ауруын ерте кезеңде диагностикалауға арналған панель құру мүмкіндігі туралы мақала жариялады. Сол сияқты, көптеген басқа қауіпті ауруларға бейімділік диагноз қоюға болады.

Осылайша, емдеу кезінде өкпе қатерлі ісік эволюциясы генетикалық, фенотиптік және микроорта факторларына негізделген көп қырлы процесс болып табылады. Қатерлі ісік эволюциясын және жүре пайда болған қарсылық механизмдерін сипаттау емдеу нәтижелерін жақсарту, өкпе обыры бар науқастар үшін тиімдірек емдік стратегияларды әзірлеу үшін маңызды.

2 Материалдар мен зерттеу әдістері

2.1 Бионформатикалық құралдарды пайдалана отырып, экспрессиялық талдаулар

Соңғы жылдардағы медициналық технологиядағы елеулі жетістіктерге карамастан, өкпенің қатерлі ісігінің жалпы 5 жылдық өмір сүру деңгейі әлі де оң болжамсыз 10-15% құрайды [23]. Себеп ішінара ауруды ерте диагностикалауда кездесетін мәселелерге, сонымен қатар NSCLC бар науқастарды емдеуге арналған фармакологиялық агенттердің тиімсіздігіне байланысты болуы мүмкін [24]. Көп жағдайда NSCLC диагнозы ауру асқынған кезеңге жеткенде қойылады [23, 25]. NSCLC-мен байланысты екендігі көрсетілген маңызды қауіп факторларының кейбірі темекі шегу және ауаның ластануы, кәсіптік әсер ету және оның пайда болуына ықпал ететін диеталық және генетикалық факторлар болып табылады [26, 27]. Соңғы екі онжылдықта NSCLC емдеу нұсқалары айтарлықтай кеңейді, бұл молекулалық мақсатты терапия және иммунотерапия сияқты дәстүрлі емдеу тәсілдеріне баламаларды әзірлеуді қажет етті [24, 27].

Барлық гендердің экспрессиясын сандық бағалаудың ең күшті және сенімді әдістерінің бірі - РНК микрочиптеріндегі талдау [28, 29, 30, 31, 32]. NSCLC ген экспрессиясын профильдеу РНК микрочиптерін қолдану арқылы кеңінен жүргізілді, бірақ барлық гендер толық зерттелмеген. Соңғы жылдары экспрессияның дифференциалды талдауы онкологиялық зерттеулерде бионформатика құралы кеңінен қолданылды. Дифференциалды экспрессияланған гендер (DEG) негізгі диагноздарды зерттеу және қатерлі ісіктің пайда болуы мен дамуын емдеуде шешуші рөл атқаратын NSCLC үшін тиімді терапевтік тәсілдерді анықтау үшін пайдаланылды [33]. NSCLC жаңа мақсаттары мен молекулалық механизмін анықтаудың негіздерінің бірі анықталған DEG, олардың маңызды сигнал беру жолдары мен олар өзара әрекеттесетін және өзара тәуелді ақуыздар арасындағы өзара әрекеттесуді түсіну болып табылады. Осылайша, қолданыстағы мәліметтер базасын зерттеу және тиімді мақсаттарды анықтау NSCLC үшін ерте диагностика мен терапевтік тәсіл үшін пайдалы.

Бұл зерттеуде біз Gene Expression Omnibus (GEO) (сурет 6) жинағынан микрочиптері бар гендер туралы төрт деректер жиынтығына (GSI 1987, GSE17073, GSE 54495 және GSE118370) қол жеткіздік. NSCLC тіндері мен қалыпты өкпе тіндері арасындағы айырмашылықтар талданды. Сонымен қатар, NSCLC дамуы мен прогрессиясының молекулалық механизмдерін түсіндіру үшін гендік онтологияға, байытуға және ақуыз-ақуыздың өзара әрекеттесу желісіне талдау жасалды. Микрочип технологиясы геном экспрессиясын талдау кезінде ерекше өзгерістерді анықтауға көмектеседі. Анықталған DEG гендердің жақсы іріктелуін қамтамасыз ететін және NSCLC әлеуетті биомаркерлері ретінде әрекет ететін болашақ мақсатты терапия үшін әлеуетке ие болуы мүмкін. Бұл зерттеу сонымен қатар NSCLC генетикалық нұсқаларын және олардың терапевтік стратегияларды өзгертуге көмектесетін себептерін анықтады.

NCBI > GEO > Accession Display [?](#) Not logged in | [Login](#) [?](#)

Scope: Format: Amount: GEO accession:

Series GSE30219 [Query DataSets for GSE30219](#)

| | |
|-------------------|---|
| Status | Public on May 24, 2013 |
| Title | "Off-context" gene expression in lung cancer identifies a group of metastatic-prone tumors |
| Organism | Homo sapiens |
| Experiment type | Expression profiling by array |
| Summary | An unexplored consequence of epigenetic alterations associated with cancer is the ectopic expression of tissue-restricted genes. Here, a new strategy was developed to decipher genome-wide expression data in search for these "off-context" gene activations, which consisted first, in identifying a large number of tissue-specific genes normally epigenetically silenced in most somatic cells and second, in using them as cancer biomarkers on an "on/off" basis. Applying this concept to analyze whole-genome transcriptome data in lung cancer, we discovered a specific group of 26 genes whose expression was a strong and independent predictor of poor prognosis in our cohort of 293 lung tumours, as well as in two independent external populations. In addition, these 26 classifying genes enabled us to isolate a homogenous group of metastatic-prone highly aggressive tumours, whose characteristic gene expression profile revealed a high proliferative potential combined to a significant decrease in immune and signaling functions. This work illustrates a new approach for a personalized management of cancer, with applications to any cancer type. |
| Overall design | This study is part of the Cartes d'Identite des Tumeurs (CIT) program from the french Ligue Nationale Contre le Cancer (http://cit.ligue-cancer.net). 293 lung tumor samples and 14 non-tumoral lung samples were analyzed. |
| Contributor(s) | Rousseaux S , Debernardi A , Jacquiau B , Vitte A , LeBescont A , Vesin A , Nagy-Mignotte H , Moro-Sibilot D , Brichon P , Lantuejoul S , Callanan M , Beer DG , Timsit J , Brambilla C , Brambilla E , Khochbin S , De Reynies A |
| Citation(s) | Rousseaux S, Debernardi A, Jacquiau B, Vitte AL et al. Ectopic activation of germline and placental genes identifies aggressive metastasis-prone lung cancers. <i>Sci Transl Med</i> 2013 May 22;5(186):186ra66. PMID: 23698379 |
| Submission date | Jun 26, 2011 |
| Last update date | Mar 25, 2019 |
| Contact name | Sophie Rousseaux |
| Organization name | INSERM-UGA |
| Department | IAB |

Сурет 6 – GEO базасы

Қатынасыз ген экспрессиясы өкпе қатерлі ісігінде метастазға бейім ісіктер тобын анықтайды.

Организм: *Homo sapiens*

Эксперимент түрі: Массивті экспрессиялық профилинг

Жарияланған күні: 2013 жылғы 24 мамыр

Бұл зерттеу қатерлі ісікке байланысты эпигенетикалық өзгерістердің жаңа салдарын зерттейді, әдетте соматикалық жасушаларда эпигенетикалық тұрғыдан үнсіз болатын тіндермен шектелген гендердің эктопиялық экспрессиясы. Ғалымдар "контекстен тыс" ген активацияларын анықтауға арналған стратегияны әзірледі, оған мыналар кіреді:

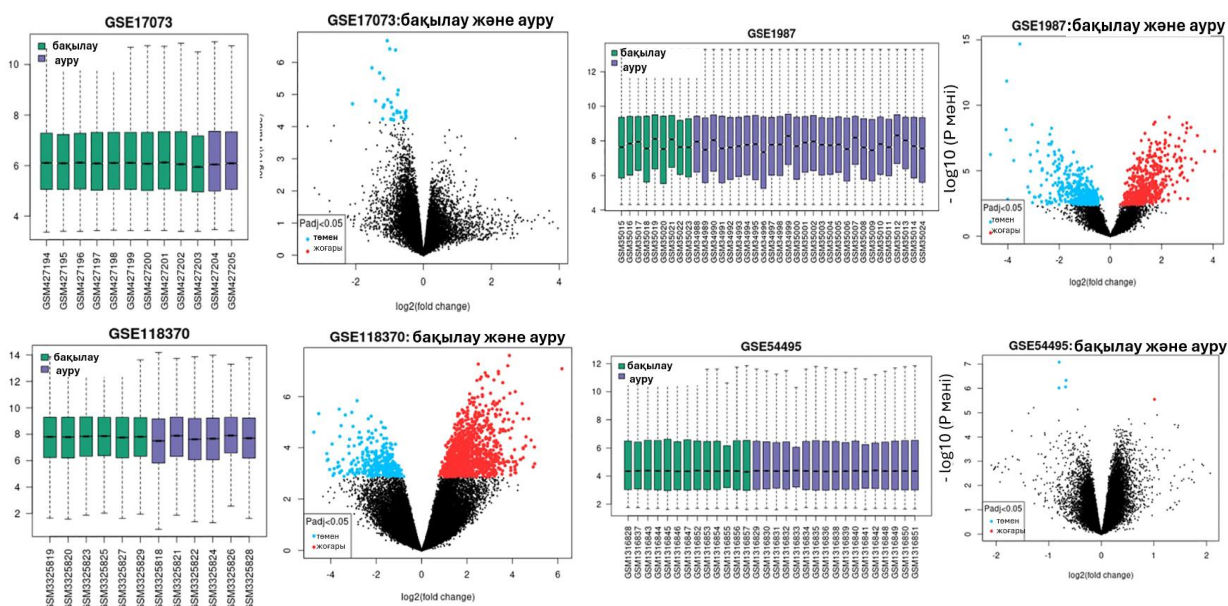
1. Әдетте эпигенетикалық тұрғыдан үнсіз болып табылатын көптеген тіндерге тән гендерді анықтау.

2. Бұл гендерді "қосулы/өшірулі" күйде онкологиялық биомаркерлер ретінде пайдалану арқылы өкпе қатерлі ісігіндегі толық геномдық транскриптомдық деректерді талдау.

3 Нәтижелер мен талқылаулар

3.1 Дифференциалды экспрессиялық талдау және DEG идентификациясы

Төрт GSE17073, GSI 1987, GSE54495 және GSE118370 деректер жиынтығы микрочиптерді қалыпқа келтіру нәтижелерін алғаннан кейін DEG скринингі мен идентификациясы үшін пайдаланылды. GSE17073 деректер жиынтығында 30 маңызды мән, GSE1987-де 508 маңызды мән, GSE54459-да бес маңызды мән, ал GSE118370-те 707 маңызды мән болды. Жанартау атқылауының графигі және әртүрлі деректер жиынындағы DEG мәндерінің орташа айырмашылықтарының графигі белсендірілген және басылған маңызды гендерді анықтадық. Көк түспен белсендірілген гендер, ал қызыл түспен белсендірілген гендер көрсетілген (сурет 7).

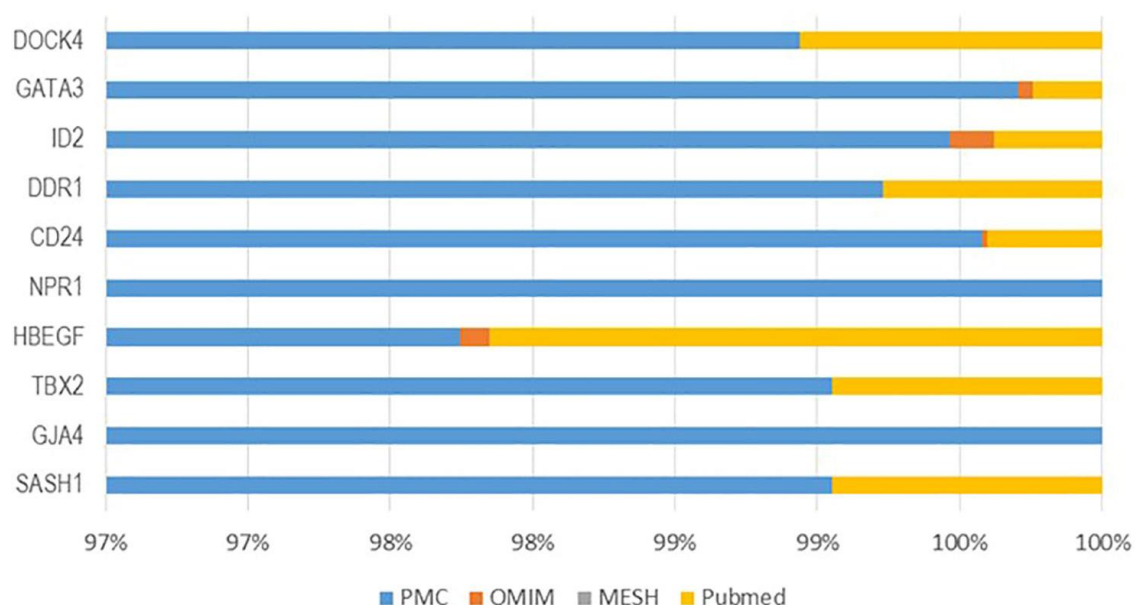


Сурет 7 – GEO-дан алынған деректер GEO2R-де талданды

Дифференциалды экспрессияланған гендер NSCLC және қатерлі ісік емес үлгілер арасындағы интерактивті желілік скрининг құралының GEO2 көмегімен талданды. Құрал эксперименттік жағдайларда екі немесе одан да көп деректер жиынтығын салыстыруға және талдауға көмектеседі. Маңызды DEG түзетілген р мәндері мен Бенджамини-Хохбергтің жалған анықтау жиілігі арқылы анықталды. Зерттеуден ген атауы жоқ зондтар жиынтығы немесе бірнеше зонд жиынтығы бар гендер алынып тасталды. Жоғары реттелетін гендер $P < 0,05$ және $\log_2 FC > 1$ мәндерін кесу арқылы анықталды, ал төмен гендер $\log_2 FC < -1$ -мен анықталды.

3.2 DEG курациясы

Төрт деректер жиынтығының ішінен біз Дэвид құралының көмегімен алынған 10 жалпы анықтаманы, гендік белгілерді және биологиялық аннотацияларды таптық. Гендерді іздеу PubMed, PMC, OMIM және MeSH көмегімен мәтінді іздеу арқылы жүргізілді. DEFs DOCK4, ID2, GATA3, SASH1, GJA4, TBX2, HBEF, NPR1, CD24 және DDR1 мәліметтер базасында ең көп қолданылатын терминдер екендігі байқалды. Олардың канцерогенездегі рөлін одан әрі талдау үшін бұл гендер cancer genetics көмегімен картаға түсірілді (сурет 8).



Сурет 8 - Қатерлі өкпе ісік гендерін курациялау. Қатерлі өкпе ісігіне байланысты гендер PMC, MeSH, OMIM және PubMed көмегімен өңделді

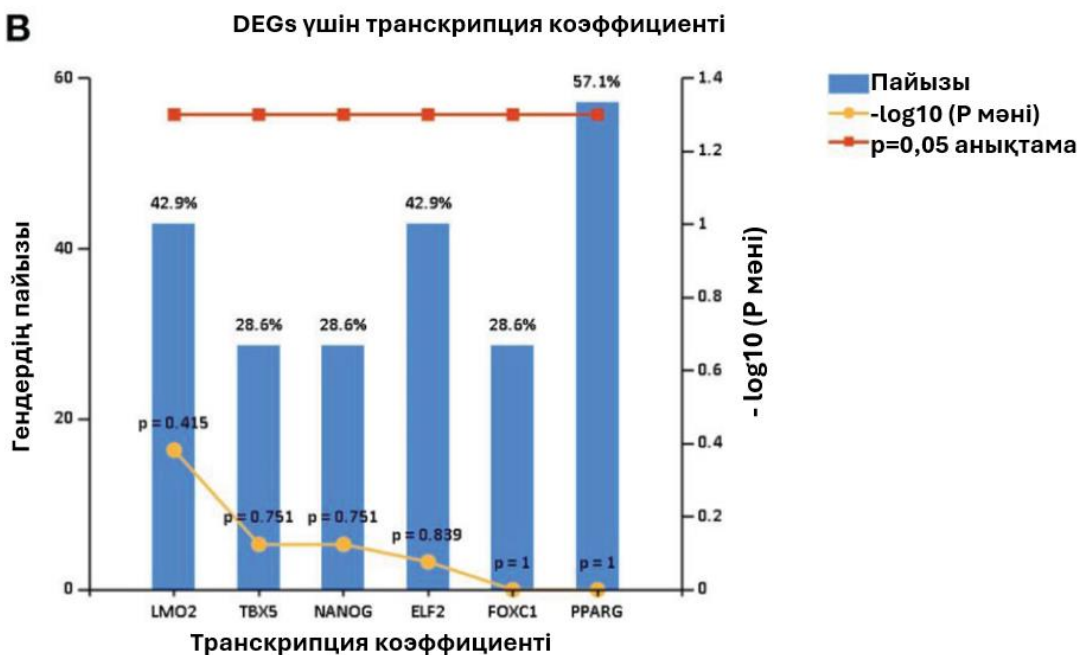
3.3 DEG байыту талдауы

DEG байыту талдауы бұл гендердің негізінен эпителий жасушаларының дифференциациясын реттеуге, құлақтың дамуына, сүт безі альвеолаларының дамуына, жүрек соғу жиілігін реттеуге, жасушалық қартаюға, транскрипцияның теріс реттелуіне, ДНҚ үлгілерінің синтезіне, эндотелий жасушаларының миграциясының оң реттелуіне, тегіс бұлшықет жасушаларының пролиферациясының оң реттелуіне байланысты екенін көрсетті. GATA 3 генімен байланысты клиникалық фенотиптер нефроз және бүйрек агенезі болды. Қынаптың агенезі, қынаптың септумы, жатырдың агенезі және жатырдың дидельфисі бұл генмен сирек байланысты екенін көрсетті (сурет 9 А). Транскриптомды талдау LMO2, ELF2, TBX5, PPARG және FOXC1 сияқты осы гендермен кодталған экспрессивті транскрипция факторларын анықтадық (сурет 9 В).

A



B



Сурет 9 (A) - Fun Rich құралын қолдана отырып, өкпе қатерлі ісігімен байланысты дифференциалды экспрессияланған гендермен байланысты клиникалық фенотиптер

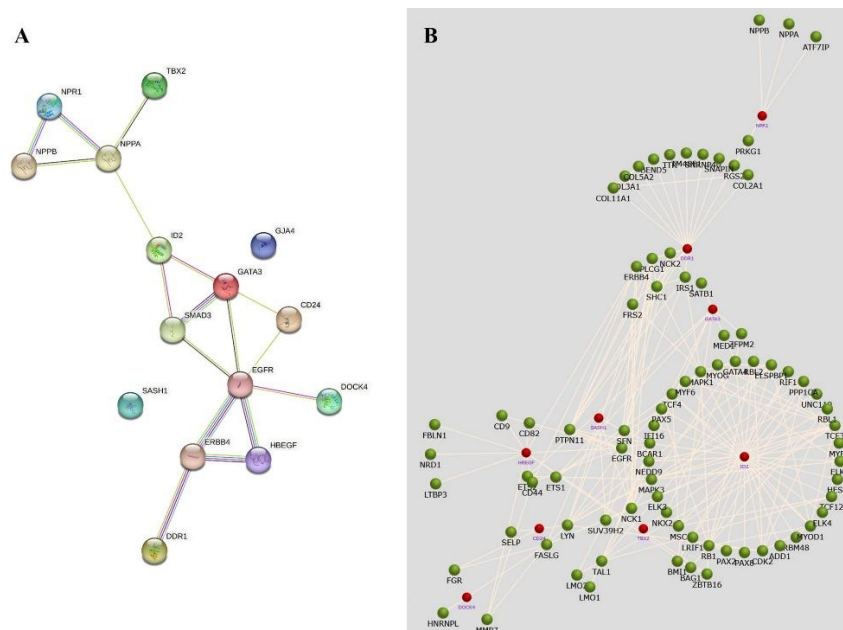
Сурет 9 (B) - Fun Rich құралын ($p < 0.05$) пайдалана отырып, өкпе қатерлі ісігі градустары үшін анықталған транскрипция факторлары

3.4 Ақуыз-ақуыз желісін талдау

Әрбір ақуыздың молекулалық функцияларымен байланысты бір немесе бірнеше гендермен өзара әрекеттесуін зерттеу үшін ақуыз-ақуыз желісін талдау жүргізілді [34]. Желі қалыпты немесе патологиялық жағдайларда осы гендердің өзгерген белсенділігін ашады. Осы желі арқылы дисфункциясы ауру жағдайына әкелетін басқа гендермен байланысты NSCLC-мен байланысты потенциалды гендік қолтаңбалар анықталды. STRING дерекқоры DEG [35] cDNA деректер жинағының ақуыз-ақуыз өзара әрекеттесуін талдау үшін пайдаланылды. Бұл желілік талдау 0,9-1 рейтингі бар жоғары сенімді өзара әрекеттесуді қолданды. Содан кейін осы желі анықтаған мақсатты гендер Ұлттық онкологиялық институт және OMIM дерекқорлары Cancer GeneticsWeb көмегімен NSCLC-тегі рөлі үшін зерттелді. Cytoscape [36] молекулалық желіні визуализациялау үшін пайдаланылды, ал желілік анализатор желілердің топологиялық қасиеттерін есептеу үшін пайдаланылды.

Ақуызаралық желіні талдау бұл hub гендерінің аурумен маңызды байланысы бар екенін көрсетті. Бұл гендер EGFR [37], ERBB4 [38, 39, 40], SMAD3 [41, 42, 43] және NPPA [44] сияқты NSCLC дамуында рөл атқаратын бірнеше маңызды гендермен өзара әрекеттесуді көрсетті, бұл осы гендердің NSCLC прогрессиясына ықтимал айқаспалы әсерін көрсетеді. Hub гендері TGF-бета, Rap1, ErbB және GnRH сигнал беру жолдарында және гемопоэтикалық жасушалардың пайда болуында маңызды рөл атқарды. Транскриптомды талдау LMO2, ELF 2, TBX5, PPARG және FOXO1 сияқты осы гендермен кодталған транскрипция факторларының экспрессиясын анықтадық. Бұл гендердегі микроРНК реттелуінің бұзылуы аурудың өршуіне және пайда болуына әкеледі, өйткені олар транскрипциядан кейінгі және трансляциялық процестерді реттеуге қатысады [45, 46]. Сондықтан функционалды аннотацияны жеңілдету үшін микроРНК-ны мақсатты болжау өте маңызды [47, 48].

STRING дерекқоры барлық NSCLC байланысты deg нысандарының байланысты түйіндері мен жиектерін алу үшін пайдаланылды (сурет 10). Байыту үшін PPI мәні 15 түйін мен 17 жиекте 0,012 болды. 10 В-суретте олардың биологиялық функцияларын бағалауға мүмкіндік беретін онкогендер мен олармен байланысты гендердің жоғарылауы мен төмендеуі көрсетілген.



Сурет 10 - Өкпе қатерлі ісігі кезінде дифференциалды экспрессияланған гендерді анықтау үшін ақуыздар желісін талдау

- (A) STRING дерекқорынан алынған желі 0,9 сенімділік деңгейін көрсетеді
- (B) Fun Rich құралымен алынған желі бірнеше гендердің өкпе қатерлі ісігі гендерімен байланысын көрсетеді

3.5 Humane Protein Atlas дерекқорын пайдалану

Нәтижелерімізді одан әрі тексеру үшін Humane Protein Atlas дерекқорлары пайдаланылды. Өкпе қатерлі ісігі деректері осы анықталған дифференциалды гендердің экспрессиясы қалыпты және ісік тіндерінде айтарлықтай ерекшеленетінін көрсетті (2-кесте). Тендетция біздің деректеріміздегідей болды, бұл ген экспрессиясының жиынтық (GEO) талдауына сәйкес келді. Сонымен қатар, осы жеті геннің экспрессиясының реттелмегендігін көрсеткен Atlas дерекқоры олардың иммуногистохимиялық бояуы туралы мәліметтер алу үшін пайдаланылды. HBEGF, GJA4, DDR1, CD24, TBX2, GATA3 және SASH1 гендерінің экспрессиясы өкпенің қатерлі ісігінде болжамды емес екені анықталды. DOCK4, NPR1 немесе ID2 гендері бойынша патологиялық деректер табылған жоқ.

2-кесте - Human Protein Atlas дерекқорын пайдалана отырып, трансляциялық деңгейде анықталған экспрессияланған гендердің валидациясы. Бастапқы гендер өкпе қатерлі ісігі бар науқастардың тіндерінде экспрессияны көрсетті

| DDR1 | CD24 | HBEGF | TBX2 | GJA4 | SASH1 | GATA3 |
|---|--|---|---|---|--|---|
|  |  |  |  |  |  |  |
| Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Әйел Жасы: 67 Бояу: орташа Қарқындылығы: орташа Деңгейі: >75% | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Әйел Жасы: 57 Бояу: жоғары Қарқындылығы: күшті Деңгейі: 75-25% | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Еркек Жасы: 73 Бояу: жоқ Қарқындылығы: теріс Деңгейі: жоқ | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Әйел Жасы: 51 Бояу: орташа Қарқындылығы: орташа Деңгейі: >75% | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Еркек Жасы: 61 Бояу: төмен Қарқындылығы: орташа Деңгейі: <25% | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Еркек Жасы: 61 Бояу: төмен Қарқындылығы: әлсіз Деңгейі: >75% | Өкпе қатерлі ісігі Жынысы: Әйел Жасы: 44 Бояу: жоқ Қарқындылығы: әлсіз Деңгейі: <25% |

3.6 Зерттеу талқыламасы

Экспрессиялық профильдеу эксперименттік талдау арқылы патологиялық жағдайда осы гендердің экспрессиясын растаған GEPIA және Human Protein Atlas сияқты әртүрлі дерекқорларды пайдалану арқылы расталды. GEPIA-дан алынған тікбұрышты график осы гендердің бақылау және патогендік күйлердегі экспрессиясында айқын айырмашылықты көрсетті. Адам геномының ауқымды сипаттамасы ДНҚ секвенирлеу зерттеулерінің арқасында мүмкін болды, бұл тәсіл арқылы генетикалық нұсқалардың әртүрлі түрлері анықталды, мысалы, бір нуклеотидті нұсқалар (SNV) және көшірме санының өзгеруі. Қазіргі биомедициналық зерттеулердің негізгі міндеті генотиптің фенотиптік сипаттамалармен байланысын, ауру күйінің негізінде жатқан молекулалық механизмдерді, қатерлі жағдайдың негізінде жатқан мутацияларды немесе аурудың кез келген нұсқаларын анықтау болып табылады [49, 50]. Қазіргі уақытта мыңдаған жеке және ісік геномдары туралы ақпарат беретін қатерлі ісік геномының атласы (TCGA), Халықаралық қатерлі ісік геномының консорциумы (ICGC) және басқалары сияқты генетикалық нұсқалардың үлкен каталогы бар бірнеше жобалар бар. Трансляциядан кейінгі модификация (PTM) ақуыздардың функционалдығын кеңейтетін 400-ден астам аминқышқылдарының химиялық модификацияларының молекулалық ауысуларын қамтиды [41, 51]. Адам ақуызының 400 000-ға жуық учаскесі фосфорлану, ацетилдену, убиквитинация және метилденуді қамтитын PTM учаскелері ретінде әрекет ететіні эксперименталды түрде анықталды [52, 53]. Бұл PTM учаскелері жекелендірілген қатерлі ісік терапиясында пайдалы және дәрілік препараттар үшін жақсы мақсат

болып табылады, өйткені олар генетикалық нұсқаларды, генотип пен фенотиптің байланысын және аурудың негізгі молекулалық механизмдерін түсіндіруге көмектеседі [54, 55]. Сонымен қатар, иммуногистохимия деректері өкпенің қатерлі ісігінің патологиялық жағдайында осы гендердің экспрессиясын көрсетті. SASH1 (құрамында Sam және W3 домендері бар ақуыз 1) апоптоз және жасуша пролиферациясы сияқты жасушалық процестерде маңызды рөл атқарады. Ол ісіктерді басатын ақуыз ретінде әрекет етеді.

Дифференциалды экспрессиялық талдау SASH1 NSCLC-де басылатынын көрсетті, бұл қатерлі ісіктің өршуіне әкелетін фактор болуы мүмкін [56] төмен SASH1 мРНҚ экспрессиясының аденокарциноманың нашар өмір сүруімен байланысы зерттелді. Олардың нәтижелері SASH1 экспрессия деңгейін жоғарылататын қосылыстарды NSCLC емдеудің жаңа тәсілі ретінде қолдануға болатынын көрсетті, бұл қосымша зерттеулерді қажет етеді [56, 57]. HBEGF (гепаринді байланыстыратын EGF тәрізді өсу факторы) EGF өсу факторларының отбасына жатады және EGFR лигандының рөлін атқарады. Ол EGF-ге қарағанда белсенді, жасушалық пролиферация мен миграцияны ынталандырады. HBEGF бірнеше қатерлі ісіктерде, соның ішінде өкпе қатерлі ісігінде белсендірілетіні көрсетілген. Бұл ген EGFR жолын байланыстыру және шамадан тыс белсендіру арқылы жасушалардың дифференциациясы, миграциясы, көбеюі және өмір сүруі үшін сигналдар жасайды [48, 58, 59]. Біздің талдауымыз сонымен қатар NSCLC үшін әлеуетті емдік мақсат ретінде қызмет ете алатын осы геннің NSCLC шамадан тыс экспрессиясын анықтады. GJA4-Cx37 деп те аталатын саңылаулы қосылыс ақуызы (GJ). GJs жасушааралық қосылыстар арқылы жасушаішілік байланысқа қатысады және гомеостазда маңызды рөл атқарады. GJs жұмысының бұзылуы патологиялық жағдайларға, көбінесе канцерогенезге әкеледі [60, 61]. Трансмембраналық ақуыздар, коннексиндер, саңылаулы қосылыстар түзеді. Cx36 ісік сатысы мен түріне байланысты ісік супрессорлары немесе промоторлар ретінде қызмет ете алады [62].

ҚОРЫТЫНДЫ

Өкпенің қатерлі ісігінің жоғары таралуына қарамастан, өкпенің ұсақ жасушалы емес қатерлі ісігінің (NSCLC) негізінде жатқан молекулалық механизмдер белгісіз болып қалады. Қатерлі ісіктің дамуын болдырмау үшін мақсатты терапевтік стратегияларды ерте диагностикалау және әзірлеу үшін сенімді биомаркер кандидат гендерін анықтаудың шұғыл қажеттілігі бар. Зерттеу NSCLC дәрілік терапиясының ықтимал әдістерін анықтау үшін жүйелік генетиканың маңыздылығын көрсетеді. Жүйелік деңгейдегі интегративті тәсіл аурудың этиологиясын жақсы түсінуге ықпал етуі керек және көптеген қатерлі ісіктерді емдеуге арналған дәрі-дәрмектердің дамуын тездетуі мүмкін.

Зерттеу желілік жүйелік тәсілді қолдана отырып, сDNA деректер жиынтығынан ауруға тән генетикалық нұсқаларды сұрыптауға көмектеседі. Жасушалық репликация, апоптоз, митоздық бөліну және ақуыздың сигнализациясы сияқты бірнеше күрделі фенотиптік механизмдерді осы жан-жақты және тиімді әдіс арқылы түсінуге болады. Біз NSCLC қатерлі ісігімен байланысты маңызды гендерді таптық, олар дәрі-дәрмектің ықтимал нысаны бола алады. Бұл гендердің жасуша циклінің прогрессиясына және канцерогенезді тудыратын апоптозға әкелетін басқа маңызды гендермен әлеуетті өзара әрекеттесуі анықталды. Бұл нәтижелер NSCLC қатерлі ісігінің дамуы мен пайда болуының мүмкін механизмдерін ашуы мүмкін.

DEG валидациясы қалыпты және ісік тіндеріндегі hub гендерінің экспрессиясында айтарлықтай айырмашылықты анықтады. Мутацияны талдау сәйкесінше DOCK 4, GATA 4 және HB EGF реттелмеген аймақтарын болжайтын тізбектердің 22,69%, 48,95% және 47,21% анықтады. Ген-ген және дәрі-ген желілерін талдау гендер мен химиялық заттар арасындағы маңызды өзара әрекеттесулерді анықтады, бұл олардың дәрі-дәрмектің ықтимал нысаны ретінде әрекет етуі мүмкін екенін көрсетеді. Жүйелік деңгейдегі желі осы гендер арасындағы маңызды өзара әрекеттесулерді көрсетті, ал дәрілік өзара әрекеттесу желісі бұл гендерге дәрі-дәрмектің әлеуетті нысаны бола алатын химиялық заттардың бірнеше түрі әсер ететінін көрсетті.

1.Зерттеу анықталған дифференциалды экспрессияланған гендердің өкпе қатерлі ісігіндегі ген экспрессиясын бағалауға және соған байланысты дифференциалды экспрессияны талдау бастапқы гендер болып саналатын (DOCK4, SASH1, ID 2, GJA4, TBX2, HB EGF, NPR1, GATA3 және CD24) 10 маңызды ген анықталды.

2.Экспрессиялық профильдеу эксперименттік талдау арқылы патологиялық жағдайда осы гендердің экспрессиясын растаған Human Protein Atlas сияқты әртүрлі дерекқорларды пайдалана отырып расталды.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Abbosh C., Birkbak N.J., Wilson G.A., Jamal-Hanjani M., Constantin T., Salari R., Le Quesne J., Moore D.A., Veeriah S., Rosenthal R., Marafioti T., Kirkizlar E., Watkins T.B.K., McGranahan N., Ward S., Martinson L., Riley J., Fraioli F., Al Bakir M., Grönroos E., Zambrana F., Endozo R., Bi W.L., Fennessy F.M., Sponer N., Johnson D., Laycock J., Shafi S., Czyzewska- Khan J., Rowan A., Chambers T., Matthews N., Turajlic S., Hiley C., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Falzon M., Borg E., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Hafez D., Naik A., Ganguly A., Kareht S., Shah R., Joseph L., Marie Quinn A., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Oukrif D., Akarca A.U., Hartley J.A., Lowe H.L., Lock S., Iles N., Bell H., Ngai Y., Elgar G., Szallasi Z., Schwarz R.F., Herrero J., Stewart A., Quezada S.A., Peggs K.S., Van Loo P., Dive C., Lin C.J., Rabinowitz M., Aerts H.J.W.L., Hackshaw A., Shaw J.A., Zimmermann B.G.; TRACERx consortium; PEACE consortium, Swanton C. Phylogenetic ctDNA analysis depicts early-stage lung cancer evolution. // Nature. – 2017. – Vol. 545, No 7655. – P. 446–451. [[PubMed](#)]
2. Awad M.M., Oxnard G.R., Jackman D.M., Savukoski D.O., Hall D., Shivdasani P., Heng J.C., Dahlberg S.E., Jänne P.A., Verma S., Christensen J., Hammerman P.S., Sholl L.M. MET Exon 14 Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage-Dependent MET Genomic Amplification and c-Met Overexpression. // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34, No 7. – P. 721–30. [[PubMed](#)]
3. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. // Oncologist. – 2002. – Vol. 7, Suppl 4. – P. 2–8. [[PubMed](#)]
4. Burton A. What went wrong with Iressa? // Lancet Oncol. – 2002. – Vol. 3, No 12. – P. 708. [[PubMed](#)]
5. Cardarella S., Ogino A., Nishino M., Butaney M., Shen J., Lydon C., Yeap B.Y., Sholl L.M., Johnson B.E., Jänne P.A. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. // Clin Cancer Res. – 2013. – Vol. 19, No 16. – P. 4532–40. [[PubMed](#)]
6. Dogan S., Shen R., Ang D.C., Johnson M.L., D'Angelo S.P., Paik P.K., Brzostowski E.B., Riely G.J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. // Clin Cancer Res. – 2012. – Vol. 18, No 22. – P. 6169–77. [[PubMed](#)]
7. Wynder E.L., Muscat J.E. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. // Environ Health Perspect. – 1995. – Vol. 103, Suppl 8. – P. 143–8. [[PubMed](#)]
8. McIntyre A., Ganti A.K. Lung cancer-A global perspective. // J Surg Oncol. – 2017. – Vol. 115, No 5. – P. 550–554. [[PubMed](#)]

9. Iwama E., Okamoto I., Harada T., Takayama K., Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. // *Onco Targets Ther.* – 2014. – Vol. 7. – P. 375–85. [[PubMed](#)]

10. Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J., Camidge D.R., Solomon B.J., Salgia R., Riely G.J., Varella-Garcia M., Shapiro G.I., Costa D.B., Doebele R.C., Le L.P., Zheng Z., Tan W., Stephenson P., Shreeve S.M., Tye L.M., Christensen J.G., Wilner K.D., Clark J.W., Iafrate A.J. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. // *N Engl J Med.* – 2014. – Vol. 371, No 21. – P. 1963–71. [[PubMed](#)]

11. Fukuoka M., Yano S., Giaccone G., Tamura T., Nakagawa K., Douillard J.Y., Nishiwaki Y., Vansteenkiste J., Kudoh S., Rischin D., Eek R., Horai T., Noda K., Takata I., Smit E., Averbuch S., Macleod A., Feyereislova A., Dong R.P., Baselga J. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21, No 12. – P. 2237–46. [[PubMed](#)]

12. Davies H., Bignell G.R., Cox C., Stephens P., Edkins S., Clegg S., Teague J., Woffendin H., Garnett M.J., Bottomley W., Davis N., Dicks E., Ewing R., Floyd Y., Gray K., Hall S., Hawes R., Hughes J., Kosmidou V., Menzies A., Mould C., Parker A., Stevens C., Watt S., Hooper S., Wilson R., Jayatilake H., Gusterson B.A., Cooper C., Shipley J., Hargrave D., Pritchard-Jones K., Maitland N., Chenevix-Trench G., Riggins G.J., Bigner D.D., Palmieri G., Cossu A., Flanagan A., Nicholson A., Ho J.W., Leung S.Y., Yuen S.T., Weber B.L., Seigler H.F., Darrow T.L., Paterson H., Marais R., Marshall C.J., Wooster R., Stratton M.R., Futreal P.A. Mutations of the BRAF gene in human cancer. // *Nature.* – 2002. – Vol. 417, No 6892. – P. 949–54. [[PubMed](#)]

13. Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Molecular Tests for the Choice of Cancer Therapy. // *Curr Pharm Des.* – 2017. – Vol. 23, No 32. – P. 4794–4806. [[PubMed](#)]

14. Kaiser J., Couzin-Frankel J. Biomedical research. Biden seeks clear course for his cancer moonshot. // *Science.* – 2016. – Vol. 351, No 6271. – P. 325–6. [[PubMed](#)]

15. Cohen J.D., Li L., Wang Y., Thoburn C., Afsari B., Danilova L., Douville C., Javed A.A., Wong F., Mattox A., Hruban R.H., Wolfgang C.L., Goggins M.G., Dal Molin M., Wang T.L., Roden R., Klein A.P., Ptak J., Dobbyn L., Schaefer J., Silliman N., Popoli M., Vogelstein J.T., Browne J.D., Schoen R.E., Brand R.E., Tie J., Gibbs P., Wong H.L., Mansfield A.S., Jen J., Hanash S.M., Falconi M., Allen P.J., Zhou S., Bettegowda C., Diaz L.A. Jr., Tomasetti C., Kinzler K.W., Vogelstein B., Lennon A.M., Papadopoulos N. Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. // *Science.* – 2018. – Vol. 359, No 6378. – P. 926–930. [[PubMed](#)]

16. Jamal-Hanjani M., Wilson G.A., McGranahan N., Birkbak N.J., Watkins T.B.K., Veeriah S., Shafi S., Johnson D.H., Mitter R., Rosenthal R., Salm M., Horswell S., Escudero M., Matthews N., Rowan A., Chambers T., Moore D.A., Turajlic S., Xu H., Lee S.M., Forster M.D., Ahmad T., Hiley C.T., Abbosh C., Falzon M., Borg E., Marafioti T., Lawrence D., Hayward M., Kolvekar S., Panagiotopoulos N., Janes S.M., Thakrar R., Ahmed A., Blackhall F., Summers Y., Shah R., Joseph L., Quinn A.M., Crosbie P.A., Naidu B., Middleton G., Langman G., Trotter S., Nicolson M., Remmen

H., Kerr K., Chetty M., Gomersall L., Fennell D.A., Nakas A., Rathinam S., Anand G., Khan S., Russell P., Ezhil V., Ismail B., Irvin-Sellers M., Prakash V., Lester J.F., Kornaszewska M., Attanoos R., Adams H., Davies H., Dentre S., Tanriere P., O'Sullivan B., Lowe H.L., Hartley J.A., Iles N., Bell H., Ngai Y., Shaw J.A., Herrero J., Szallasi Z., Schwarz R.F., Stewart A., Quezada S.A., Le Quesne J., Van Loo P., Dive C., Hackshaw A., Swanton C.; TRACERx Consortium. Tracking the Evolution of Non-Small-Cell Lung Cancer. // *N Engl J Med.* – 2017. Vol. 376, No 22. – P. 2109–2121. [[PubMed](#)]

17. Bhang H.E., Krishnamurthy Radhakrishna V., Siravegna G., Hu H., Raouf S., Lockerman E., Kalsy A., Lee D., Keating C.L., Ruddy D.A., Damon L.J., Crystal A.S., Costa C., Piotrowska Z., Bardelli A., Iafrate A.J., Sadreyev R.I., Stegmeier F., Getz G., Sequist L.V., Faber A.C., Engelman J.A. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. // *Nat Med.* – 2016. – Vol. 22, No 3. – P. 262–9. [[PubMed](#)]

18. Lim S.M., Syn N.L., Cho B.C., Soo R.A. Acquired resistance to EGFR targeted therapy in non-small cell lung cancer: Mechanisms and therapeutic strategies. // *Cancer Treat Rev.* – 2018. – Vol. 65. – P. 1–10. [[PubMed](#)]

19. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2017; 15: 504–535. [[PubMed](#)]

20. Novello S, Barlesi F, Califano R. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2016; 27: 1–27. [[PubMed](#)]

21. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. 2013; 31: 1023. [[PubMed](#)]

22. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden [[PubMed](#)]

23. Heigener DF, Reck M. Giant steps and stumbling blocks. *Nat Rev Clin Oncol* (2018) 15(2):71–2. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.178 [[PubMed](#)]

24. Altaf R, Jadoon SS, Muhammad SA, Ilyas U, Duan Y. Recent advances in immune checkpoint inhibitors for non-small lung cancer treatment. *Front Oncol* (2022) 12:1014156. doi: 10.3389/fonc.2022.1014156 [[PubMed](#)]

25. Fathi Z, Syn NL, Zhou J-G, Roudi R. Molecular epidemiology of lung cancer in Iran: implications for drug development and cancer prevention. *J Hum Genet* (2018) 63(7):783–94. doi: 10.1038/s10038-018-0450-y [[PubMed](#)]

26. Wu L, Zhong Y, Yu X, Wu D, Xu P, Lv L, et al. Selective poly adenylation predicts the efficacy of immunotherapy in patients with lung adenocarcinoma by multiple omics research. *Anti-Cancer Drugs* (2022) 33(9):943–59. doi: 10.1097/CAD.0000000000001319 [[PubMed](#)]

27. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* (2018) 553(7689):446–54. doi: 10.1038/nature25183 [[PubMed](#)]

28. Altaf R, Nadeem H, Babar MM, Ilyas U, Muhammad SA. Genome-scale meta-analysis of breast cancer datasets identifies promising targets for drug development. *J Biol Res* (2021) 28(1):5. doi: 10.1186/s40709-021-00136-7 [[Google Scholar](#)]
29. Ilyas U, Zaman SU, Altaf R, Nadeem H, Muhammad SA. Genome wide meta-analysis of cDNA datasets reveals new target gene signatures of colorectal cancer based on systems biology approach. *J Biol Res* (2020) 27:8. doi: 10.1186/s40709-020-00118-1 [[Google Scholar](#)]
30. Huang T, Nazir B, Altaf R, Zang B, Zafar H, Paiva-Santos AC, et al. A meta-analysis of genome-wide gene expression differences identifies promising targets for type 2 diabetes mellitus. *Front endocrinology*. (2022) 13:985857. doi: 10.3389/fendo.2022.985857 [[Google Scholar](#)]
31. Afzaal H, Altaf R, Ilyas U, Zaman SU, Hamdani SDA, Khan S, et al. Virtual screening and drug repositioning of FDA-approved drugs from the ZINC database to identify the potential hTERT inhibitors. *Front Pharmacol* (2022) 13. doi: 10.3389/fphar.2022.1048691 [[Google Scholar](#)]
32. Rao MS, Van Vleet TR, Ciurlionis R, Buck WR, Mittelstadt SW, Blomme EA, et al. Comparison of RNA-seq and microarray gene expression platforms for the toxicogenomic evaluation of liver from short-term rat toxicity studies. *Front Genet* (2019) 9:636. doi: 10.3389/fgene.2018.00636 [[PubMed](#)]
33. Yang X, Zhu S, Li L, Zhang L, Xian S, Wang Y, et al. Identification of differentially expressed genes and signaling pathways in ovarian cancer by integrated bioinformatics analysis. *OncoTargets Ther* (2018) 11:1457–74. doi: 10.2147/OTT.S152238 [[Google Scholar](#)]
34. Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* (2008) 455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242 [[PubMed](#)]
35. Wong N, Wang X. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic Acids Res* (2015) 43(D1):D146–D52. doi: 10.1093/nar/gku1104 [[PubMed](#)]
36. Wang L, Lu Y-F, Wang C-S, Xie Y-X, Zhao Y-Q, Qian Y-C, et al. HB-EGF activates the EGFR/HIF-1 α pathway to induce proliferation of arsenic-transformed cells and tumor growth. *Front Oncol* (2020) 10:1019. doi: 10.3389/fonc.2020.01019 [[PubMed](#)]
37. Bethune G, Bethune D, Ridgway N, Xu Z. Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis* (2010) 2(1):48. [[PubMed](#)]
38. Kurppa KJ, Denessiouk K, Johnson MS, Elenius K. Activating ERBB4 mutations in non-small cell lung cancer. *Oncogene* (2016) 35(10):1283–91. doi: 10.1038/onc.2015.185 [[PubMed](#)]
39. Hu X, Xu H, Xue Q, Wen R, Jiao W, Tian K. The role of ERBB4 mutations in the prognosis of advanced non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *Mol Med* (2021) 27(1):126. doi: 10.1186/s10020-021-00387-z [[PubMed](#)]

40. Starr A, Greif J, Vexler A, Ashkenazy-Voghera M, Gladesh V, Rubin C, et al. ErbB4 increases the proliferation potential of human lung cancer cells and its blockage can be used as a target for anti-cancer therapy. *Int J cancer*. (2006) 119(2):269–74. doi: 10.1002/ijc.21818 [\[PubMed\]](#)
41. Marwitz S, Ballesteros-Merino C, Jensen SM, Reck M, Kugler C, Perner S, et al. Phosphorylation of SMAD3 in immune cells predicts survival of patients with early stage non-small cell lung cancer. *J Immunotherapy Cancer* (2021) 9(2):e001469. doi: 10.1136/jitc-2020-001469 [\[Google Scholar\]](#)
42. Qian Z, Zhang Q, Hu Y, Zhang T, Li J, Liu Z, et al. Investigating the mechanism by which SMAD3 induces PAX6 transcription to promote the development of non-small cell lung cancer. *Respir Res* (2018) 19:1–11. doi: 10.1186/s12931-018-0948-z [\[PubMed\]](#)
43. Chung JY-F, Tang PC-T, Chan MK-K, Xue VW, Huang X-R, Ng CS-H, et al. Smad3 is essential for polarization of tumor-associated neutrophils in non-small cell lung carcinoma. *Nat Commun* (2023) 14(1):1794. doi: 10.1038/s41467-023-37515-8 [\[PubMed\]](#)
44. Lu D, Luo P, Zhang J, Ye Y, Wang Q, Li M, et al. Patient-derived tumor xenografts of lung squamous cell carcinoma alter long non-coding RNA profile but not responsiveness to cisplatin. *Oncol Letters*. (2018) 15(6):8589–603. doi: 10.3892/ol.2018.8401 [\[Google Scholar\]](#)
45. 35. Lim LP, Lau NC, Garrett-Engele P, Grimson A, Schelter JM, Castle J, et al. Microarray analysis shows that some microRNAs downregulate large numbers of target mRNAs. *Nature* (2005) 433(7027):769–73. doi: 10.1038/nature03315 [\[PubMed\]](#)
46. Baek D, Villén J, Shin C, Camargo FD, Gygi SP, Bartel DP. The impact of microRNAs on protein output. *Nature* (2008) 455(7209):64–71. doi: 10.1038/nature07242 [\[PubMed\]](#)
47. Wong N, Wang X. miRDB: an online resource for microRNA target prediction and functional annotations. *Nucleic Acids Res* (2015) 43(D1):D146–D52. doi: 10.1093/nar/gku1104 [\[PubMed\]](#)
48. Wang L, Lu Y-F, Wang C-S, Xie Y-X, Zhao Y-Q, Qian Y-C, et al. HB-EGF activates the EGFR/HIF-1 α pathway to induce proliferation of arsenic-transformed cells and tumor growth. *Front Oncol* (2020) 10:1019. doi: 10.3389/fonc.2020.01019 [\[PubMed\]](#)
49. Gonzalez-Perez A, Mustonen V, Reva B, Ritchie G, Creixell P, Karchin R, et al. International cancer genome consortium mutation p, consequences subgroup of the bioinformatics analyses working G: computational approaches to identify functional genetic variants in cancer genomes. *Nat Methods* (2013) 10:723–9. doi: 10.1038/nmeth.2562 [\[PubMed\]](#)
50. MacArthur D, Manolio T, Dimmock D, Rehm H, Shendure J, Abecasis G, et al. Guidelines for investigating causality of sequence variants in human disease. *Nature* (2014) 508(7497):469–76. doi: 10.1038/nature13127 [\[PubMed\]](#)
51. Mann M, Jensen ON. Proteomic analysis of post-translational modifications. *Nat Biotechnol* (2003) 21(3):255–61. doi: 10.1038/nbt0303-255 [\[PubMed\]](#)

52. Hornbeck PV, Kornhauser JM, Tkachev S, Zhang B, Skrzypek E, Murray B, et al. PhosphoSitePlus: a comprehensive resource for investigating the structure and function of experimentally determined post-translational modifications in man and mouse. *Nucleic Acids Res* (2012) 40(D1):D261–D70. doi: 10.1093/nar/gkr1122 [[PubMed](#)]
53. Prasad K, Goel R, Kandasamy K, Keerthikumar S, Kumar S, Mathivanan S, et al. Human protein reference database. *Nucleic Acids Res* (2009) 37:767–72. doi: 10.1007/978-1-60761-232-2_6 [[Google Scholar](#)]
54. Hoeller D, Dikic I. Targeting the ubiquitin system in cancer therapy. *Nature* (2009) 458(7237):438–44. doi: 10.1038/nature07960 [[PubMed](#)]
55. Jones PA, Issa J-PJ, Baylin S. Targeting the cancer epigenome for therapy. *Nat Rev Genet* (2016) 17(10):630–41. doi: 10.1038/nrg.2016.93 [[PubMed](#)]
56. Burgess JT, Bolderson E, Adams MN, Duijf PHG, Zhang S-D, Gray SG, et al. SASH1 is a prognostic indicator and potential therapeutic target in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* (2020) 10(1):18605. doi: 10.1038/s41598-020-75625-1 [[PubMed](#)]
57. Chen E-g, Chen Y, Dong L-l, Zhang J-s. Effects of SASH1 on lung cancer cell proliferation, apoptosis, and invasion in vitro. *Tumor Biol* (2012) 33:1393–401. doi: 10.1007/s13277-012-0387-2 [[Google Scholar](#)]
58. Yotsumoto F, Fukagawa S, Miyata K, Nam SO, Katsuda T, Miyahara D, et al. HB-EGF is a promising therapeutic target for lung cancer with secondary mutation of EGFR T790M. *Anticancer Res* (2017) 37(7):3825–31. doi: 10.21873/anticancer.11761 [[PubMed](#)]
59. Van Hiep N, Sun W-L, Feng P-H, Lin C-W, Chen K-Y, Luo C-S, et al. Heparin binding epidermal growth factor-like growth factor is a prognostic marker correlated with levels of macrophages infiltrated in lung adenocarcinoma. *Front Oncol* (2022) 12. doi: 10.3389/fonc.2022.963896 [[Google Scholar](#)]
60. Aasen T, Mesnil M, Naus CC, Lampe PD, Laird DW. Gap junctions and cancer: communicating for 50 years. *Nat Rev Cancer*. (2016) 16(12):775–88. doi: 10.1038/nrc.2016.105 [[PubMed](#)]
61. Siebert AP, Ma Z, Grevet JD, Demuro A, Parker I, Foskett JK. Structural and functional similarities of calcium homeostasis modulator 1 (CALHM1) ion channel with connexins, pannexins, and innexins. *J Biol Chem* (2013) 288(9):6140–53. doi: 10.1074/jbc.M112.409789 [[PubMed](#)]
62. Luo K-J, Chen C-X, Yang J-P, Huang Y-C, Cardenas ER, Jiang JX. Connexins in lung cancer and brain metastasis. *Front Oncol* (2020) 10:599383. doi: 10.3389/fonc.2020.599383 [[PubMed](#)]

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ МИНИСТРЛІГІ
СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ

Дипломдық жұмысқа

Рецензия

Базарканова Нурай Ерхатовна
Өтегали Асылдай Саятқызы

6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Тақырыбы: «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

Орындалуы:

- а) графикалық бөлім – тапсырмада қарастырылмаған
- б) түсіндірме жазба – 39 бет

Орындалуы, ескертулер, бағалаулар

Дипломдық жұмыс берілген тапсырма бойынша биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігінің негізгі гендерінің экспрессиясын бағалауға арналған.

Осы мақсатта өкпе қатерлі ісігіндегі генетикалық өзгерістер, молекулалық патогенез және гендер экспрессиясы мен өкпе ісіктерінің эволюциясы қарастырылған. Екінші және үшінші тарауларда дифференциалды экспрессиялық талдаулар, дерекқорларды пайдалану, DEG курациясы және талқылаулары, нәтижелер мен талқылаулар қарастырылды, негізгі зерттеу талқыламалары көрсетілген.

Атқарылған жұмыстар нәтижелері және қарастырылған зерттеу нәтижелері бойынша тапсырмаға толық сәйкес келеді және тақырыпты меңгеруге мүмкіндік береді.

Ескерту: 1. DEG байыту талдауы бөлімінде ақпарат толық келтірілмеген.

Жұмыстың бағасы

Жалпы алғанда, Базарканова Н.Е және Өтегали А.С «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау» тақырыбына орындаған дипломдық жобалары, оларға қойылатын талаптарға толық түрде сай келеді (95%), ал орындаушылар Базарканова Н.Е және Өтегали А.С жоғарыда көрсетілген мамандық бойынша «бакалавр» академиялық дәрежесін алуға лайықты деп есептеймін.

Рецензия беруші, Биология ғылымдарының кандидаты (PhD)



Асрандина С.Ш.

10 маусым 2024 ж.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ БІЛІМ ЖӘНЕ ҒЫЛЫМ
МИНИСТРЛІГІ

СӘТБАЕВ УНИВЕРСИТЕТІ

ҒЫЛЫМИ ЖЕТЕКШІНІҢ
ПІКІРІ

Базарканова Нурай Ерхатовна
Өтегали Асылай Саятқызы

6B05101 – «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы

Тақырыбы: «Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау»

Дипломдық жобада Базарканова Н және Өтегали А қазіргі таңдағы ауқымды проблемалардың бірі өкпе қатерлі ісігіндегі гендердің экспрессиясын бағалауды арнайы құралдарды қолдана отырып қарастырды.

Дипломдық жұмыс келесі бөлімдерден тұрады:

Бірінші бөлімде өкпе қатерлі ісігі туралы жалпы түсініктерге, генетикалық өзгерістерге, EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, KRAS гендерінің мутацияларын қарастыруға және әртүрлі потогенездер мен экспрессияларды қарастыруға арналған бөлім.

Екінші бөлімде биоинформатикалық құралдарды соның ішінде GEO базасын қолдана отырып, гендердің экспрессиясын талдау және зерттеу жолдары қарастырылған.

Үшінші бөлімде дифференциалды экспрессиялық талдау жүргізе отырып, GEO дан алынған деректер GEO2 де талдауға түсті. Зерттеулер жүргізіле отырып, талдаулар нәтижелері қажетті мақсатқа қол жеткізуге мүмкіндік беретінін көрсетті.

Соңғы бөлімдері зерттеу талқыламаларына және дерекқорлардың нәтижелеріне тоқталған.

Бұл дипломдық жоба жоғарғы оқу орындарының талаптарына сай жеткілікті жоғары дәрежеде жазылған, алынған нәтижелер биоинформатикалық талдаулар нәтижелеріне жауап береді.

Студенттер дипломдық жобаны жасауда өздігінен жұмыс істеу қабілетін көрсете алды. Базарканова Нурай және Өтегали Асылай алдына қойған биоинформатикалық зерттеулерді жүргізе алатындықтарын,

әдебиеттермен жұмыс істей алатындықтарын көрсетті. Жалпы дипломдық жобаны "95/A/өте жақсы", деп бағалап, ал студенттер Базарканова Нурай және Өтегали Асылай 6B05101 «Химиялық және биохимиялық инженерия» мамандығы бойынша бакалавр біліктілігіне сай деп ұсынамын.

Ғылыми жетекші
Ғылыми жетекші,
Аға оқытушы



Ботбаев Д.М.

«08» маусым 2024 ж.



Метаданные

Название

Биоинформатикалық құралдарды пайдалана отырып өкпе қатерлі ісігіндегі негізгі гендердің экспрессиясын бағалау

Автор

Базарканова Нурай Ерхатқызы, Өтегали Асылай Саятқызы

Научный руководитель / Эксперт






Даурен Ботбаев

Подразделение

ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

| | | |
|------------------------|--|---|
| Замена букв |  | 0 |
| Интервалы |  | 0 |
| Микропробелы |  | 8 |
| Белые знаки |  | 0 |
| Парафразы (SmartMarks) |  | 8 |

Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.


25

Длина фразы для коэффициента подобия 2


9830

Количество слов


75827

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ) | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | Цвета |
|---------------------|---|--|--------|
| 1 | https://official.satbayev.university/download/document/25834/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%A2%D0%B0%D2%A3%D0%B0%D1%82%20%D0%90%D0%B9%D0%B4%D0%B0%D0%BD%D0%B0.pdf | 25 | 0.25 % |
| 2 | https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1206768/full | 19 | 0.19 % |
| 3 | https://official.satbayev.university/download/document/11286/%D0%90%D0%BB%D0%B4%D0%B0%D1%88%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%9D%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D1%80%D0%BA%D0%B5%2014.05.2019.pdf | 13 | 0.13 % |

| | | | |
|---|---|---|--------|
| 4 | 2532 Гагарин Раяна №35ЖОББМ .docx 1/15/2024 Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent (Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent) | 9 | 0.09 % |
| 5 | Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНҚ-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау.docx 5/31/2023 Satbayev University (ИГИНГД) | 9 | 0.09 % |
| 6 | 2532 Гагарин Раяна №35ЖОББМ .docx 1/15/2024 Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent (Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent) | 7 | 0.07 % |
| из базы данных RefBooks (0.00 %) | | | |
| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
| из домашней базы данных (0.09 %) | | | |
| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
| 1 | Асқазан-ішек аурулары кезіндегі микроРНҚ-дың байланысын биоинформатикалық программаларды қолдану арқылы анықтау.docx 5/31/2023 Satbayev University (ИГИНГД) | 9 (1) | 0.09 % |
| из программы обмена базами данных (0.16 %) | | | |
| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | НАЗВАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
| 1 | 2532 Гагарин Раяна №35ЖОББМ .docx 1/15/2024 Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent (Center Daryn of the city of Shymkent" Department of Education of the city of Shymkent) | 16 (2) | 0.16 % |
| из интернета (0.58 %) | | | |
| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | ИСТОЧНИК URL | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) | |
| 1 | https://official.satbayev.university/download/document/25834/2022_%D0%91%D0%90%D0%9A_%D0%A2%D0%B0%D2%A3%D0%B0%D1%82%20%D0%90%D0%B9%D0%B4%D0%B0%D0%BD%D0%B0.pdf | 25 (1) | 0.25 % |
| 2 | https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1206768/full | 19 (1) | 0.19 % |
| 3 | https://official.satbayev.university/download/document/11286/%D0%90%D0%BB%D0%B4%D0%B0%D1%88%D0%B5%D0%B2%D0%B0%20%D0%9D%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D1%80%D0%BA%D0%B5%2014.05.2019.pdf | 13 (1) | 0.13 % |

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

| ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР | СОДЕРЖАНИЕ | КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ) |
|------------------|------------|---|
|------------------|------------|---|