دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

CrossMarck

10.61882/ismj.28.1.473

مقاله پژوهشی

تحلیل بیوانفورماتیکی نئوآنتی‌ژن‌های گلیوما: معرفی اهداف نوین برای ایمنی‌درمانی

زهرا بزی[۱و۲]، مهدی عالیخانی[۳*]

[۱] گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
[۲] مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران
[۳] گروه بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

چکیده

زمینه: گلیوما یکی از شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین سرطان‌های مغزی است که درمان آن به‌دلیل ناهمگونی تومور و مقاومت درمانی با چالش‌های فراوان روبرو است. نئوآنتی‌ژن‌ها، آنتی‌ژن‌های خاص توموری ناشی از جهش‌های ژنتیکی، به‌عنوان اهداف امیدوارکننده برای ایمنی‌درمانی شناخته شده‌اند. این مطالعه با بهره‌گیری از ابزارهای پیشرفته بیوانفورماتیکی به شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه در درمان احتمالی گلیوما پرداخته است.

مواد و روش‌ها: ابتدا داده‌های بیان ژن دو نوع گلیوما درجه بالا و کم از پایگاه داده GEPIA2 استخراج و سپس ژن‌های با افزایش بیان معنی‌دار در بیماران گلیوما شناسایی شدند. سپس با بررسی جایگاه سلولی، جهش‌های گزارش‌شده و میزان بیان رونوشت و پروتئین در پایگاه‌های داده اختصاصی بیوانفورماتیکی و سرطان، ژن‌های مناسب به‌عنوان نئوآنتی‌ژن کاندید در ایمنی‌درمانی گلیوما انتخاب شدند. همچنین ارتباط این ژن‌ها با زیرگروه‌های مختلف گلیوما و بقای بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: چهار ژن *SERPINA3*، *C3*، *TNC* و *ITGB2* به‌عنوان نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه و جدید شناسایی شدند. این ژن‌ها دارای بیان بالا و جهش‌های متعدد بوده و ارتباط مستقیمی با بقای بیماران و پیشرفت تومور نشان دادند. همچنین بیان این ژن‌ها در زیرگروه‌های تهاجمی گلیوما بیشتر بوده و بر فرار از سیستم ایمنی و مهاجرت سلولی تأثیرگذار هستند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه اهداف جدیدی برای ایمنی‌درمانی گلیوما معرفی می‌کند. پروتئین *SERPINA3* علاوه‌بر بیان بالا و جهش‌های فراوان در گلیوما، به‌دلیل تأثیر زیاد بر بقای بیماران، می‌تواند اولویت اصلی در مطالعات آتی ایمنی‌درمانی گلیوما باشد. تأیید آزمایشگاهی و طراحی درمان‌های نئوآنتی‌ژنی، گام‌های بعدی این پژوهش خواهند بود.

پیام کلیدی: این مطالعه ضمن معرفی اهداف جدید برای ایمنی‌درمانی گلیوما، *SERPINA3* را به‌دلیل جهش‌های فراوان و تأثیر زیاد بر بقای بیماران به‌عنوان اولویت اصلی در مطالعات آتی گلیوما معرفی می‌نماید.

واژگان کلیدی
نئوآنتی‌ژن
گلیوما
سرطان
جهش

***نویسنده مسئول**
مهدی عالیخانی
aalikhanip@gmail.com

کد اخلاق
IR.BPUMS.REC. ۱۴۰۴. ۱۹۵.

دریافت: ۱۴۰۴/۰۲/۲۰
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

Original Article

Bioinformatics Analysis of Glioma Neoantigens: Identifying Novel Targets for Immunotherapy

10.61882/ismj.28.1.473

Zahra Bazi[1, 2], Mahdi Aalikhani[3*]

[1] Department of Medical Biotechnology, School of Advanced Medical Technologies, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

[2] Cancer Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

[3] Department of Medical Biotechnology, School of Paramedicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Abstract

Background: Glioma is one of the most prevalent and aggressive brain cancers, and its treatment poses significant challenges due to tumor heterogeneity and therapeutic resistance. Neoantigens, tumor-specific antigens arising from genetic mutations, have been recognized as promising targets for immunotherapy. This study employs advanced bioinformatics tools to identify potential neoantigens for the prospective treatment of glioma.

Materials and Methods: Gene expression data for high- and low-grade gliomas were extracted from the GEPIA2 database, followed by the identification of significantly upregulated genes in glioma patients. Through analysis of cellular localization, reported mutations, and transcript/protein expression levels using specialized bioinformatics and cancer-related databases, candidate genes for glioma immunotherapy were selected as potential neoantigens. Additionally, their association with glioma subtypes and patient survival was examined.

Results: Four genes, including *SERPINA3*, *C3*, *TNC*, and *ITGB2* were identified as novel potential neoantigens. These genes exhibit high expression levels and multiple mutations, demonstrating a direct correlation with patient survival and tumor progression. Moreover, their expression is elevated in aggressive glioma subtypes, influencing immune evasion and cellular migration.

Conclusion: The findings of this study introduce new targets for glioma immunotherapy. Among them, *SERPINA3*, due to its high expression, extensive mutations, and significant impact on patient survival, may serve as a primary focus for future immunotherapeutic studies. Further experimental validation and neoantigen-based therapeutic designs will constitute the next steps in this investigation.

Keywords
Neoantigen
Glioma
Neoplasms
Mutation

***Corresponding author**
Mahdi Aalikhani
aalikhanip@gmail.com

Ethical code
IR.BPUMS.REC.1404.195

Received: 2025/05/10
Accepted: 2025/08/10

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

مقدمه

گلیوما یکی از شایع‌ترین تومورهای مغزی و نخاعی است که از سلول‌های گلیال منشأ می‌گیرد. این تومور یکی از تهاجمی‌ترین انواع سرطان‌ها است و ویژگی‌هایی مانند رشد سریع، تهاجم به بافت‌های سالم و مقاومت به درمان‌های رایج مانند جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی دارد. این ویژگی‌ها نه‌تنها باعث دشواری در درمان شده، بلکه اغلب به کاهش میزان بقاء در بیماران منجر می‌شود (۱). گلیوبلاستوما (GBM)، پیشرفته‌ترین نوع گلیوما، حتی با وجود درمان‌های ترکیبی موجود میانگین بقای کمتر از ۱۵ ماه را نشان می‌دهد. سالانه بیش از ۲۵۰/۰۰۰ مورد جدید تومورهای بدخیم مغزی در سراسر جهان تشخیص داده می‌شود که ۷۷ درصد آن‌ها گلیوما هستند (۲ و ۳). به‌طوری که از هر ۱۰۰ هزار نفر ۳ نفر به این سرطان مبتلا می‌شوند (۴). گلیوما بر اساس میزان تهاجمی یا سرعت تقسیم سلولی به دو دسته درجه کم و زیاد (Low- & High-grade)تقسیم می‌شود. گلیوماهای با رشد آهسته‌تر یا درجه پایین (LGG) شامل گلیوماهای درجه ۱ و ۲ است. از طرفی گلیوماهای درجه زیاد (HGG) درجه ۳ و ۴ هستند. هر چه درجه بیماری بالاتر باشد، سرطان مغزی تهاجمی‌تر است (۵). گلیوبلاستوما با رشد سریع مقاومت بالایی نسبت به درمان‌های استاندارد نشان داده و همراه با عود مکرر (Refractory) است.

از نظر علائم پاتوفیزیولوژیک، گلیومای مغزی می‌تواند با افزایش فشار درون جمجمه باعث سردرد، از دست دادن حافظه، تشنج، مشکلات بینایی، مشکلات گفتاری و اختلالات عصبی شود. گلیوماها معمولاً از طریق جریان خون متاستاز نمی‌دهند، اما می‌توانند از طریق مایع مغزی نخاعی گسترش یافته و باعث ایجاد تومور ثانویه در نخاع شوند (۶). علت اصلی بروز گلیوما ناشناخته مانده است، اما اختلالات ارثی مانند نوروفیبروماتوز، قرار گرفتن در معرض تشعشعات یونیزان مانند سی‌تی‌اسکن (CT scan) و پلی‌مورفیسم در ژن‌های دخیل در ترمیم DNA به‌عنوان عوامل خطرزا در بروز این نوع سرطان مغزی گزارش شده‌اند (۷ و ۸). ترمیم ناقص DNA می‌تواند منجر به تغییرات اپی‌ژنتیکی یا جهش‌های بدخیم شود، که این به نوبه خود باعث تجمع جهش‌ها در سلول‌های مستعد می‌شود. پژوهش‌های اخیر نشان داده که تنوع و جهش‌های ژنتیکی قابل‌توجهی در سلول‌های توموری گلیوما رخ می‌دهد که به ماهیت تهاجمی و مقاومت درمانی آن کمک می‌کند. طبق مطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) تغییرات ژنتیکی ارثی در ۱۰ منطقه نزدیک به هشت لوکوس ژنی مختلف به‌طور مداوم با خطر گلیوما مرتبط است (۳ و ۹). برای مثال دو ژن تنظیم‌کننده چرخه سلولی شامل پروتئین سرکوبگر تومور ۵۳ (*tP53*) و همولوگ فسفاتاز و تنسین (*PTEN*) دارای نرخ جهش بالا در اغلب مبتلایان به گلیوما می‌باشند (۱۰ و ۱۱). این امر نیاز به شناسایی و تحلیل دقیق این جهش‌ها را برجسته می‌کند.

درمان‌های فعلی گلیوما شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، ایمنی‌درمانی و درمان‌های هدفمند است که هر کدام دارای محدودیت‌هایی هستند. هدف جراحی برداشتن هرچه بیشتر تومور است، اما به‌دلیل نفوذ به بافت سالم مغز، برداشتن کامل اغلب غیرممکن بوده و منجر به عود مجدد بیماری می‌شود. پرتودرمانی (Radiotherapy) اگرچه مؤثر است، اما می‌تواند به بافت سالم اطراف آسیب رسانده و باعث کاهش قدرت شناختی بیمار شود. شیمی‌درمانی نیز با چالش مقاومت دارویی و سمیت سیستمیک مواجه است. ایمنی‌درمانی، اگر چه امیدوار کننده است، اما به‌دلیل ریز محیط سرکوب کننده سیستم ایمنی تومور محدود است و اثربخشی را کاهش می‌دهد. درمان‌های هدفمند که برای مهار مسیرهای مولکولی خاص طراحی شده‌اند، با ناهمگونی تومور دست و پنجه نرم می‌کنند، زیرا گلیوماها با گذشت زمان مقاومت ایجاد کرده و ممکن است فاقد جهش‌های مناسب برای درمان هدفمند باشند. این محدودیت‌ها

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

نیاز به استراتژی‌های درمانی جدید، مانند ایمنی‌درمانی مبتنی بر نئوآنتی‌ژن را برجسته می‌کند که می‌تواند رویکردی دقیق‌تر و مؤثرتری برای درمان گلیوما ارائه دهد (۱۲).

یکی از چشم‌اندازهای امیدوارکننده در زمینه درمان این بیماری شناسایی نئوآنتی‌ژن‌ها است. آنتی‌ژن هر ماده‌ای است که اغلب با تحریک تولید آنتی‌بادی، پاسخ ایمنی را تحریک می‌کند. نئوآنتی‌ژن‌ها نوع خاصی از آنتی‌ژن هستند که به‌دلیل جهش‌های ژنتیکی در سلول‌های توموری ظاهر شده و آن‌ها را منحصر به بافت‌های سرطانی می‌کنند. لذا، نئوآنتی‌ژن‌ها قابلیت تحریک سیستم ایمنی را داشته و اهداف مؤثری برای ایمنی‌درمانی به شمار می‌آیند (۱۳ و ۱۴). ظهور درمان‌های مبتنی بر ایمنی اهمیت نئوآنتی‌ژن‌ها را برجسته کرده است. نئوآنتی‌ژن‌ها منحصراً در سلول‌های توموری بیان شده و می‌توانند برای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده هدف قرار گیرند. لذا، یکی از کلیدی‌ترین ایده‌های این حوزه، شناسایی و استفاده از نئوآنتی‌ژن‌ها به‌عنوان اهداف درمانی است. نئوآنتی‌ژن‌ها پروتئین‌هایی هستند که در نتیجه جهش‌های ژنی منحصر به فرد سلول‌های سرطانی تولید شده و قادرند پاسخ‌های ایمنی قوی و هدفمند را القا کنند. در واقع، این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند راهنمایی برای طراحی واکسن‌های سرطانی، درمان‌های اختصاصی و حتی ابزارهای تشخیصی مؤثر باشند (۱۵ و ۱۶). با این حال، یکی از چالش‌های بزرگ در استفاده از نئوآنتی‌ژن‌ها، شناسایی دقیق و جامع آن‌ها در انواع مختلف سرطان، به‌ویژه در تومورهای ناهمگونی مانند گلیوما است. در این راستا، تکنیک‌های بیوانفورماتیکی و زیست‌شناسی سامانه‌ای (Systems Biology) ابزارهای کلیدی برای کشف جهش‌ها و نئوآنتی‌ژن‌ها به شمار می‌روند (۱۷ و ۱۸).

این رویکردها می‌توانند درک عمیق‌تری از مکانیزم‌های مولکولی بیماری فراهم کرده و به توسعه درمان‌های هدفمند جدید کمک کنند. پژوهش‌هایی که به بررسی نئوآنتی‌ژن‌ها می‌پردازند راه را برای توسعه واکسن‌های سرطانی و سایر استراتژی‌های ایمنی‌درمانی اختصاصی باز می‌نمایند.

لذا در این مطالعه با بهره‌گیری از ابزارهای بیوانفورماتیکی پیشرفته و تحلیل داده‌های ژنتیکی، به شناسایی ژن‌های دارای جهش‌های بالا که به‌عنوان نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه در گلیوما عمل می‌کنند، پرداخته است. در این مطالعه، ما به‌طور سیستماتیک داده‌های بیان ژنی و جهش را برای شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه در گلیوما مورد بررسی قرار دادیم. سپس با بهره‌گیری از پایگاه‌های داده بیوانفورماتیکی و اختصاصی سرطان، ژن‌های دارای میزان جهش بالا و الگوی بیانی خاص شناسایی شده که می‌توانند نامزدهای مطالعات ایمنی‌درمانی آتی باشند.

مواد و روش‌ها

غربال و شناسایی ژن‌های با بیان افزایشی در بیماران مبتلا به گلیوما

با مراجعه به پایگاه داده ژنی GEPIA2 (ویرایش آوریل ۲۰۲۵ به آدرس http://gepia2.cancer-pku.cn/) تجزیه و تحلیل پروفایل بیان ژن‌ها جهت شناسایی ژن‌های با افزایش بیان در گلیوما نسبت به افراد سالم (Upregulated Genes: URG) انجام شد. GEPIA2 یک پایگاه داده پیشرفته بوده که جهت بررسی گسترده بیان ژن‌ها و رونوشت آن‌ها طراحی شده است. این پایگاه از داده‌های RNA-seq پروژه‌های TCGA (اطلس ژنوم سرطان) و GTEx (بیان ژن در بافت‌های طبیعی) استفاده کرده که شامل ۹۷۳۶ نمونه تومور و ۸۵۸۷ نمونه طبیعی است. اطلاعات ژنتیکی این پایگاه‌های داده نژادهای مختلف از جمله آفریقائی- آمریکائی، آسیایی (Asian) و قفقازی (Caucasian) را پوشش می‌دهد. در این مطالعه بیان ژن‌های متغیر در دو نوع گلیوما LGG و HGG (GBM) مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور اختلاف آماری کمتر از ۰/۰۵

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

(P value<۰/۰۵) و تغییرات بیانی بیش از ۲ برابر (LogFC>۲) معیار انتخاب قرار گرفتند (۱۹).

تعیین موقعیت پروتئین‌ها در سلول‌ها

مکان پروتئین‌ها در سلول نقش بسیار مهمی در طراحی نئوآنتی‌ژن دارد. زیرا بر در دسترس بودن و ایمنی‌زایی پپتیدهای مشتق شده برای ارائه توسط کمپلکس اصلی سازگاری بافتی (MHC) تأثیر می‌گذارد. پروتئین‌هایی که در بخش‌های قابل دسترس سلول قرار دارند، با احتمال بیشتری پپتیدهایی تولید کرده که بتوانند بر روی مولکول‌های MHC ارائه شده و توسط سلول‌های T شناسایی گردند، در نتیجه پاسخ ایمنی ایجاد کنند. لذا، با توجه‌به اهمیت بالای در دسترس بودن آنتی‌ژن‌ها در ایمنی‌درمانی به‌واسطه واکسن و آنتی‌بادی‌ها، در این مرحله تنها URGهائی که پروتئین آن‌ها در سطح یا خارج سلول بیان دارند، شناسایی و انتخاب شدند. بدین منظور از پایگاه‌های داده GeneCards (ویرایش ۵/۲۴/۰ به آدرس https://www.genecards.org/) و bioDBnet (ویرایش ۲/۱ به آدرس https://biodbnet-abcc.ncifcrf.gov/) استفاده گردید (۲۰ و ۲۱). بدینوسیله اطمینان حاصل می‌گردد که نئوآنتی‌ژن‌های شناسایی شده مورد هدف سیستم ایمنی قرار خواهند گرفت.

مطالعه و تحلیل جهش‌های URGها

با مراجعه به پایگاه cBioPortal (ویرایش ۶.۳.۰ به آدرس https://www.cbioportal.org/) ژن‌های URG دارای جهش در بیماری گلیوما شناسایی و استخراج گردیدند. بدین منظور تمام مطالعات انجام شده بر روی گلیوما (Glioma) در این پایگاه داده اختصاصی سرطان (تعداد ۱۸ مطالعه گلیوما، مجموعا شامل ۷۹۱۳ نمونه) انتخاب و مورد استفاده قرار گرفتند. در ادامه، ژن‌های حاوی جهش به‌طور انفرادی و از نظر تعداد جهش بررسی گردیدند. cBioPortal یک پایگاه داده رایگان بوده که برای تجزیه و تحلیل داده‌های ژنومیک سرطان طراحی شده است. این پایگاه ابزارهای تعاملی را برای بررسی تغییرات ژنتیکی، جهش‌ها و نتایج بالینی در مطالعات مختلف سرطان با ارجاع به پایگاه داده سرطان (TCGA) ارائه می‌دهد. از پایگاه cBioPortal برای شناسایی الگوها در ژنومیک سرطان استفاده شده و به کشف نشانگرهای زیستی و پزشکی دقیق کمک می‌کند (۲۲). نهایتاً از میان ژن‌های دارای جهش، آن‌هایی که دارای بیش از ۵۰ جهش در سرطان گلیوما هستند، انتخاب گردیدند.

اعتبارسنجی تغییرات بیان رونوشت و پروتئین ژن‌های جهش‌یافته

جهت شناسایی نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه که دارای بیان بالائی در بیماران مبتلا به گلیوما هستند، با مراجعه به پایگاه داده UALCAN (پورتال تحلیل داده‌های سرطان دانشگاه آلاباما در بیرمنگام؛ ویرایش آوریل ۲۰۲۵ به آدرس https://ualcan.path.uab.edu/) میزان بیان رونوشت (mRNA) و پروتئین URGهای دارای بیش از ۵۰ جهش در بیماران مبتلا به گلیوما مورد بررسی قرار گرفت. UALCAN یک منبع جامع و کاربردی برای تجزیه و تحلیل داده‌های اومیکس (OMICS) سرطان است (۲۳). این اطلاعات به ما کمک می‌کند که اطمینان حاصل نمائیم که نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه‌ای انتخاب خواهند شد که به‌واسطه بیان بالای خود هدف ایمنی‌درمانی قرار خواهند گرفت. اطلاعات پروتئینی UALCAN از کنسرسیوم تحلیل بالینی پروتئومیک تومور مؤسسه ملی سرطان (CPTAC)، یک پایگاه داده کاربردی جهت تسریع درک مبانی مولکولی سرطان از طریق به‌کارگیری تحلیل پروتئوم و ژنوم در مقیاس بالا (Highthroughput) یا پروتئوژنومیکس استخراج می‌گردد. در اینجا تنها ژن‌هایی که دارای بیان بالا و معنی‌داری (P<۰/۰۵) از نظر تعداد رونوشت و پروتئین در بیماران مبتلا به گلیوما نسبت به افراد سالم بودند، به‌عنوان نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه انتخاب گردیدند.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

بررسی اهمیت نئوآنتی‌ژن‌های کاندید در بیماری گلیوما

جهت بررسی دقیق‌تر اهمیت و توانائی ژن‌های کاندید جهت انتخاب به‌عنوان نئوآنتی‌ژن بالقوه از پایگاه داده اختصاصی بیماری گلیوما (GBM Bio Discovery؛ ویرایش آوریل ۲۰۲۵ به آدرس https://glioma-biodp.nci.nih.gov/) استفاده گردید. در این پایگاه اختصاصی می‌توان اطلاعات بیان ژن، پروتئین و miRNA بیماران مبتلا به گلیوما که از پایگاه داده سرطان (TCGA) استخراج می‌گردند را مورد مطالعه قرار داد (۲۴). اطلاعات این پایگاه بر اساس مطالعه ورهاک (Verhaak) و همکاران طبقه‌بندی شده است (۲۵). ورهاک و همکاران گلیوما را به چهار زیرگروه Proneural، Neural، Classical و Mesenchymal (به‌ترتیب P، N، C و M) تقسیم کردند که هر کدام دارای ویژگی‌های بیان ژنی، تغییرات ژنتیکی و پاسخ درمانی متفاوتی هستند. این دسته‌بندی به درک رفتار تومور و تعیین استراتژی‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده کمک می‌کند. Proneural با بیان بالای *PDGFRA* و جهش‌های *IDH1* مرتبط بوده و پیش‌آگهی (Prognosis) بهتری دارد. Neural الگوی بیان ژنی مشابه با بافت طبیعی مغز دارد. زیر گروه Classical با افزایش بیان *EGFR* و تغییرات کروموزومی خاص همراه بوده و به درمان تهاجمی پاسخ بهتری می‌دهد و نهایتاً Mesenchymal با جهش‌های *NF1*، التهاب بالا و مقاومت درمانی مرتبط بوده و بیشترین میزان تهاجم و پیش‌آگهی ضعیف‌تری دارد. لذا دو نوع C و M به‌عنوان دو نوع گلیومای بدخیم شناخته می‌شوند.

تحلیل ارتباط نئوآنتی‌ژن‌های کاندید با بقاء و زنده‌مانی بیماران مبتلا به گلیوما

جهت ارزیابی تأثیر بیان نئوآنتی‌ژن‌های کاندید بر طول عمر و زنده‌مانی بیماران نیز از پایگاه داده GEPIA2 استفاده شد. این داده‌ها میزان اثر افزایش بیان و جهش در ژن مورد بررسی بر بقاء و طول عمر بیماران را ارائه داده که می‌توانند در انتخاب بهترین نئوآنتی‌ژن‌های کاندید در ایمنی‌درمانی گلیوما به‌کار روند (۱۹).

بررسی و تحلیل ارتباطات پروتئینی نئوآنتی‌ژن‌های کاندید

با هدف مطالعه ارتباط احتمالی محصول پروتئینی نئوآنتی‌ژن‌های کاندید، شبکه ارتباطات پروتئینی (PPI Network) آن‌ها با کمک پایگاه داده STRING (ویرایش ۱۲/۰ به آدرس https://string-db.org/) آنالیز شده و ترسیم گردید. در اینجا از اطمینان ۰/۱۵ جهت شناسایی هرگونه ارتباط بین پروتئین‌ها استفاده شد (۲۶).

یافته‌ها

۶۸ ژن با بیان افزایش یافته (URG) در گلیوما شناسایی گردید

در پایگاه ژنتیکی GEPIA بیان ژن ۶۸۱ نمونه سرطان گلیوما (شامل ۱۶۳ نمونه HGG و ۵۱۸ نمونه LGG) با ۲۰۷ نمونه سالم مغز مورد مقایسه قرار گرفت. طبق نتایج حاصل، تعداد ۵۶۲ ژن در LGG و ۱۳۳۶ ژن در GBM به‌طور معناداری حداقل دو برابر افزایش بیان (LogFC>۲) در گلیوما نسبت به افراد سالم نشان دادند (P value<۰/۰۵). در نهایت، از میان این ژن‌ها ۶۸ ژن به‌طور مشترک در هر دو نوع گلیوما بیان افزایشی داشته (URG) و جهت بررسی در مراحل بعدی انتخاب گردیدند.

۵۶ ژن قابلیت هدف‌گیری توسط سیستم ایمنی را دارند

با بررسی جایگاه سلولی بیان و عملکرد محصول پروتئینی ژن‌های URG مشخص گردید که ۵۶ ژن بر روی غشاء یا فضای خارج و بین سلولی بیان شده و در دسترس عوامل سیستم ایمنی و MHC، همچنین

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

واکسن‌ها و آنتی‌بادی‌های اختصاصی قرار خواهند گرفت. لذا این ۵۵ ژن قابلیت هدف‌گیری بهتری در ایمنی‌درمانی گلیوما را دارند (جدول ۱).

جدول ۱. ژن‌های URG با بیان پروتئین در سطح و خارج سلول‌ها

ردیف	نام ژن	نام محصول پروتئین	محل بیان و تجمع	تعداد جهش
۱	*AIF1*	Allograft inflammatory factor 1	سیتوزول، غشاء	۱۱
۲	*ANGPTL2*	Angiopoietin-related protein 2	فضای خارج سلولی	۲۲
۳	*APOC1*	Apolipoprotein C-I	فضای خارج سلولی	-
۴	*AQP1*	Aquaporin-1	سیتوزول، غشاء، اگزوزوم	۱۴
۵	*BCHE*	Carboxylic ester hydrolase	سیتوزول، غشاء، خارج سلولی	۳۳
۶	*C1QA*	Complement C1q subcomponent subunit A	غشاء، فضای خارج سلولی	۶
۷	*C1QB*	Complement C1q subcomponent subunit B	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۹
۸	*C1QC*	Complement C1q subcomponent subunit C	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۸
۹	*C3*	Complement C3	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۲۹
۱۰	*CCDC80*	Coiled-coil domain-containing protein 80	غشاء، فضای خارج سلولی	۳۳
۱۱	*CD14*	Monocyte differentiation antigen CD14	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۸
۱۲	*CD44*	CD44 antigen	غشاء، فضای خارج سلولی	۴۵
۱۳	*CD68*	Macrophage Antigen CD68	غشاء	۱۵
۱۴	*CD74*	HLA class II histocompatibility antigen gamma chain	غشاء، فضای خارج سلولی	۶
۱۵	*CD99*	CD99 antigen	سیتوزول، غشاء	۴
۱۶	*CMTM3*	CKLF-like MARVEL transmembrane domain-containing protein 3	سیتوزول، غشاء، فضای خارج سلولی	۷
۱۷	*CPVL*	Carboxypeptidase vitellogenic Like	اگزوزوم خارج سلولی	۲۷
۱۸	*CPXM1*	Carboxypeptidase X1	فضای خارج سلولی	۲۸
۱۹	*CSF1R*	Macrophage colony-stimulating factor 1 receptor	غشاء	۵۹
۲۰	*CX3CR1*	CX3C chemokine receptor 1	غشاء	۲۴
۲۱	*CXCL16*	C-X-C motif chemokine 16	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۰
۲۲	*EEF1A1P5*	Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Alpha 1 Pseudogene 5	فضای خارج سلولی، اگزوزوم	-
۲۳	*EGFR*	Epidermal growth factor receptor	سیتوزول، غشاء، فضای خارج سلولی	۳۲۷
۲۴	*FCER1G*	Fc Epsilon Receptor IG	غشاء	۲
۲۵	*FCGR1A*	Fc Gamma Receptor IA	غشاء	۳
۲۶	*FOLR2*	Folate receptor beta	غشاء، فضای خارج سلولی	۴
۲۷	*GLIPR2*	GLI Pathogenesis Related 2	غشاء، فضای خارج سلولی	۸
۲۸	*GPR34*	G-protein coupled receptor 34	غشاء	۱۵
۲۹	*HLA-DMB*	HLA class II histocompatibility antigen, DM beta chain	غشاء	۱۹
۳۰	*HLA-DPA1*	HLA class II histocompatibility antigen, DP alpha 1 chain	غشاء	۲
۳۱	*HLA-DRA*	HLA class II histocompatibility antigen, DR alpha chain	غشاء، اگزوزوم خارج سلولی	۲۱
۳۲	*IFI30*	Gamma-interferon-inducible lysosomal thiol reductase	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۲
۳۳	*ITGB2*	Integrin subunit beta-2	غشاء، اگزوزوم خارج سلولی	۶۸
۳۴	*LAPTM5*	Lysosomal-associated transmembrane protein 5	غشاء	۸
۳۵	*LGALS9*	Galectin-9	سیتوزول، فضای خارج سلولی	۱۵
۳۶	*LILRB4*	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily B member 4	غشاء، اگزوزوم خارج سلولی	۴۰
۳۷	*LST1*	Leukocyte-specific transcript 1 protein	غشاء	-
۳۸	*MASP1*	Mannan-binding lectin serine protease 1	سیتوزول، فضای خارج سلولی	۱۶
۳۹	*MS4A6A*	Membrane-spanning 4-domains subfamily A member 6A	غشاء	۵
۴۰	*MTHFD2*	Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase 2	فضای خارج سلولی	۷
۴۱	*NMB*	Neuromedin-B	فضای خارج سلولی	۲
۴۲	*OLFML3*	Olfactomedin-like protein 3	فضای خارج سلولی	۲۵
۴۳	*PTPRZ1*	Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type Z1	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۰۹
۴۴	*RGS1*	Regulator of G-protein signaling 1	سیتوزول، غشاء	۱۴
۴۵	*RGS10*	Regulator of G-protein signaling 10	سیتوزول، غشاء	۷
۴۶	*S100A10*	Protein S100-A10	غشاء، فضای خارج سلولی	۸
۴۷	*SERPINA3*	Serpin Family A Member 3	فضای خارج سلولی	۵۲
۴۸	*SPARC*	Secreted Protein Acidic and Cysteine Rich	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۵
۴۹	*SPP1*	Secreted Phosphoprotein 1	اگزوزوم، فضای خارج سلولی	۳۹
۵۰	*SRPX*	Sushi repeat-containing protein SRPX	غشاء	۲۴
۵۱	*TIMP4*	Metalloproteinase inhibitor 4	فضای خارج سلولی	۷
۵۲	*TNC*	Tenascin C	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۰۸
۵۳	*TREM2*	Triggering receptor expressed on myeloid cells 2	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۴
۵۴	*TYROBP*	TYRO protein tyrosine kinase-binding protein	غشاء، گرانول ترشحی	۵
۵۵	*VCAN*	Versican core protein	غشاء، فضای خارج سلولی	۱۲۸
۵۶	*VSIG4*	V-set and immunoglobulin domain-containing protein 4	غشاء	۳۲

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

۸ ژن دارای بیشترین نرخ جهش در گلیوما هستند

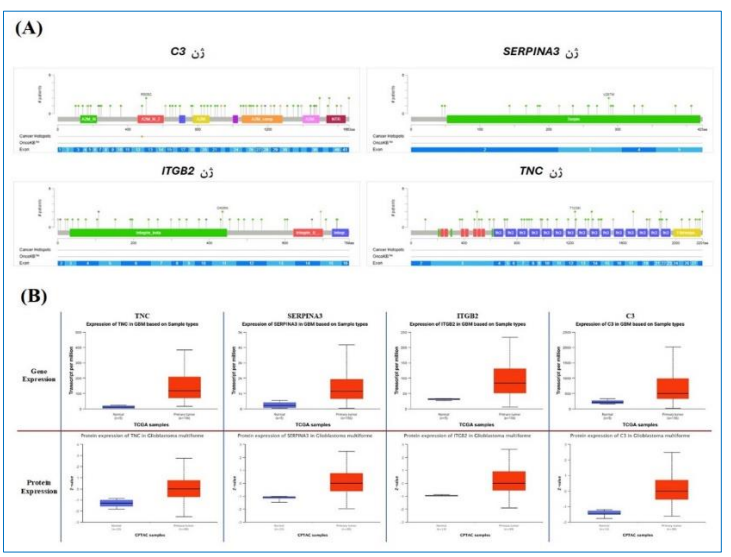
پس از بررسی جهش‌های گزارش شده ژن‌های URG غشائی/ خارج سلولی در پایگاه cBioPortal مشخص شد که ۵۳ ژن دارای جهش گزارش شده در سرطان گلیوما هستند (ستون آخر جدول ۲). در این میان تعداد ۸ ژن شامل *EGFR*، *C3*، *VCAN*، *PTPRZ1*، *TNC*، *ITGB2*، *CSF1R* و *SERPINA3* دارای بیش از ۵۰ جهش در گلیوما بوده و وارد مرحله بعد، تحلیل و اعتبارسنجی بیان رونوشت و پروتئین گردیدند.

اغلب ژن‌های حاوی جهش، دارای بیان بالا در گلیوما هستند

با مراجعه به پایگاه داده UALCAN میزان بیان URGهای حاوی بیشترین جهش مورد بررسی قرار گرفت. تمامی ژن‌های مورد بررسی افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۵) بیان رونوشت mRNA در بیماران مبتلا به سرطان گلیوما نسبت به افراد سالم، بدون در نظر گرفتن سن و جنسیت، نشان دادند. اما از نظر میزان بیان پروتئین تنها محصول پروتئینی ژن‌های *TNC*، *ITGB2*، *SERPINA3* و *C3* افزایش بیان معنی‌داری در بیماران نسبت به افراد سالم داشته، لذا این ژن‌ها به‌عنوان کاندیدهای بالقوه به‌عنوان نئوآنتی‌ژن جدید در گلیوما انتخاب شده و مورد مطالعه بیشتر قرار گرفتند (جدول ۲ و شکل ۱).

جدول ۲. ژن‌های URG حاوی بیش از ۵۰ جهش با بیان افزایشی در گلیوما

ژن	نام پروتئین	نقش	تعداد جهش
C3	Complement C3	کمپلمان انعقاد، التهاب، ضدمیکروب	۱۲۹
TNC	Tenascin C	مهاجرت سلول‌های عصبی و اکسون، بازسازی اعصاب	۱۰۸
ITGB2	Integrin Subunit Beta 2	اتصالات سلولی، انتقال پیام، ایمنی	۶۸
SERPINA3	Serpin Family A Member 3	نامشخص، درگیر در آلزایمر	۵۲



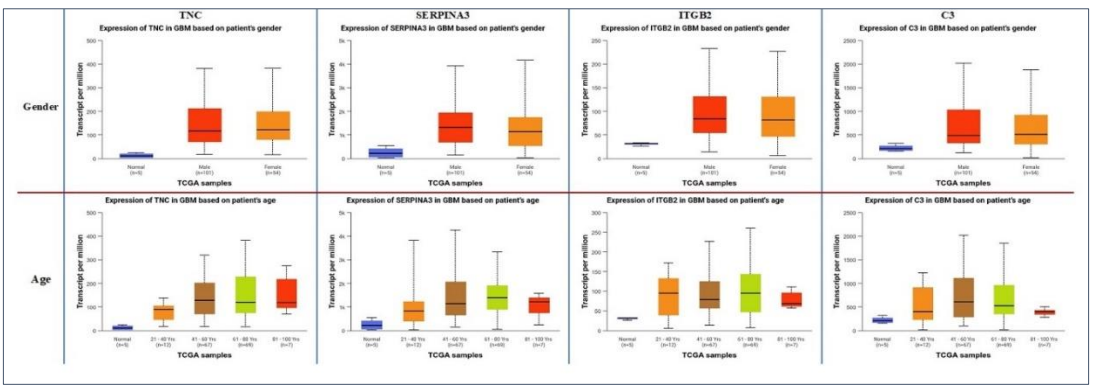
شکل ۱. (A) جهش‌های نقطه‌ای ژن‌های URG با بیش از ۵۰ جهش که دارای بیان بالائی در گلیوما هستند. (B) میزان بیان رونوشت و پروتئین ژن‌های URG با بیش از ۵۰ جهش در گلیوما. تمامی ۴ ژن منتخب دارای بیان بالائی در سطح رونوشت و پروتئین در گلیوما نسبت به افراد سالم هستند.

Fig 1. (A) Point mutations of URG genes with more than 50 mutations that are highly expressed in glioma. (B) Transcript and protein expression levels of URG genes with more than 50 mutations in glioma. All 4 selected genes are highly expressed at the transcript and protein levels in glioma compared to healthy individuals

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

از نظر جنسیت و سن بیماران، طبق بررسی‌ها میزان بیان چهار ژن کاندید *TNC*، *SERPINA3*، *ITGB2* و *C3* افزایش بیان معنی‌داری در هر دو جنس مذکر و مؤنث مبتلا به گلیوما نسبت به افراد سالم نشان می‌دهند. البته میزان بیان *SERPINA3* در آقایان بیشتر از بانوان گزارش شده است (شکل ۲). از نظر سن بیماران، بیشترین افزایش بیان ژن‌ها در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال برای ژن های *TNC* و *C3* مشاهده می‌شود. ژن‌های *SERPINA3* و *ITGB2* اغلب در سنین ۶۰ الی ۸۰ سال بیماران بیشترین بیان رونوشت را نشان می‌دهند.



شکل ۲. تغییرات بیان چهار ژن کاندید بر اساس جنسیت و سن بیماران مبتلا به گلیوما در مقایسه با افراد سالم. اختلاف مهمی در تغییرات بیان بر اساس جنسیت بجز برای ژن *SERPINA3* مشاهده نشد. بیشترین افزایش بیان ژن‌ها در سنین ۴۰ تا ۶۰ سال برای ژن های *TNC* و *C3* مشاهده می شود. ژن‌های *SERPINA3* و *ITGB2* اغلب در سنین ۶۰ الی ۸۰ سال بیماران بیشترین بیان را نشان می‌دهند.

Fig 2. Expression changes of four candidate genes based on gender and age in glioma patients compared to healthy individuals. No significant differences in expression changes based on gender were observed except for the *SERPINA3* gene. The highest increase in gene expression was observed between the ages of 40 and 60 for the *TNC* and *C3* genes. The *SERPINA3* and *ITGB2* genes often showed the highest expression in patients aged 60 to 80 years.

ژن‌های کاندید در بروز زیرگروه‌های تهاجمی گلیوما دخیل هستند

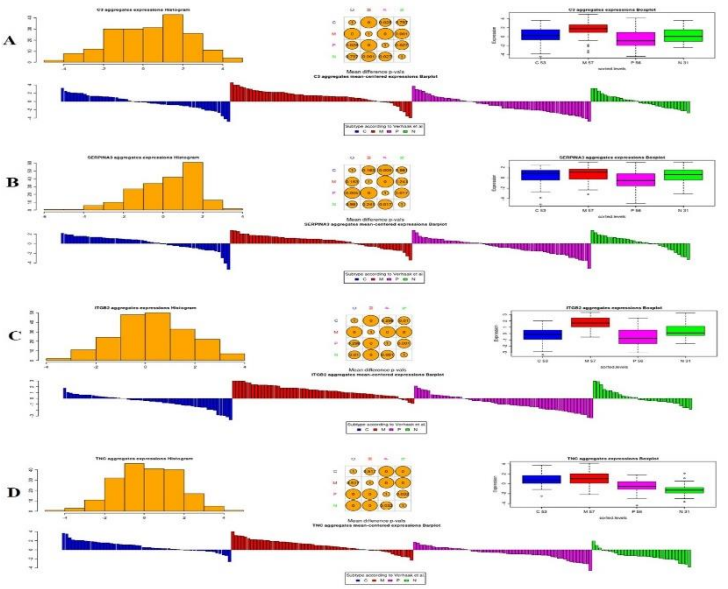
با مراجعه به پایگاه اختصاصی گلیوما (Glioma Bio Discovery Portal) و بررسی مطالعه ورهاک، اطلاعات چهار ژن در زیرگروه‌های بیماری گلیوما جهت بررسی نقش هر ژن در تعیین پتانسیل نئوآنتی‌ژن آن‌ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. ژن‌هایی که بیان بالایی را در زیرگروه‌های تهاجمی (C و M) نشان می‌دادند، به‌عنوان کاندیداهای بالقوه به‌عنوان نئوآنتی‌ژن جهت هدف‌گیری توسط سیستم ایمنی در اولویت قرار گرفتند. نتایج ارائه شده در شکل ۳ الگوی بیان ژن‌ها در این زیرگروه‌ها را از طریق هیستوگرام‌ها، نمودارهای ستونی و ماتریس‌های آماری نمایش می‌دهند، که تفاوت‌های معنی‌دار (P-values) بین زیرگروه‌ها را مشخص می‌کند. برای تحلیل داده‌ها، سطح بیان هر ژن در زیرگروه‌های گلیوما بررسی شده و تفاوت‌های آماری مهم برای تعیین نقش آن‌ها در پیشرفت تومور، فرار از سیستم ایمنی و قابلیت تبدیل به نئوآنتی‌ژن‌های درمانی در نظر گرفته شده است. خلاصه نتایج بررسی در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۲: خلاصه خصوصیات هر ژن کاندید در بیماری گلیوما، گزارش شده توسط Verhaak و همکاران.

ژن کاندید	زیرگروه با بیشترین بیان	زیرگروه با بیشترین اختلاف آماری	عملکرد احتمالی ژن
C3	C و M	M vs P (p=۰), C vs P (p=۰/۰۰۵)	فعال‌سازی سیستم کمپلمان، تعدیل ایمنی
SERPINA3	C و M	M vs P (p=۰), C vs P (p=۰/۰۰۵)	فرار تومور از سیستم ایمنی
ITGB2	C و M	M vs P (p=۰), C vs P (p=۰/۰۰۵)	چسبندگی سلولی، تنظیم ایمنی
TNC	C و M	M vs P (p=۰), C vs P (p=۰/۰۰۵)	بازسازی ECM، فرار از سیستم ایمنی

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]



شکل ۳. وضعیت بیان چهار ژن کاندید در زیرگروه‌های مختلف گلیوما طبق مطالعه ورهاک و همکاران. طبق این تصاویر هر چهار ژن کاندید دارای بیان بالائی در بیماران گلیوما و بخصوصی زیر گروه‌های تهاجمی (C و M) هستند. A) ژن *C3*؛ B) ژن *SERPINA3*؛ C) ژن *ITGB2*؛ D) ژن *TNC*.

Fig 3. Expression status of four candidate genes in different glioma subtypes according to the study by Verhaak et al. According to these images, all four candidate genes have high expression in glioma patients, especially in aggressive subtypes (C and M). A) *C3* gene; B) *SERPINA3* gene; C) *ITGB2* gene; D) *TNC* gene.

تمامی ژن‌های کاندید اثر منفی بر بقاء و زنده‌مانی بیماران دارند

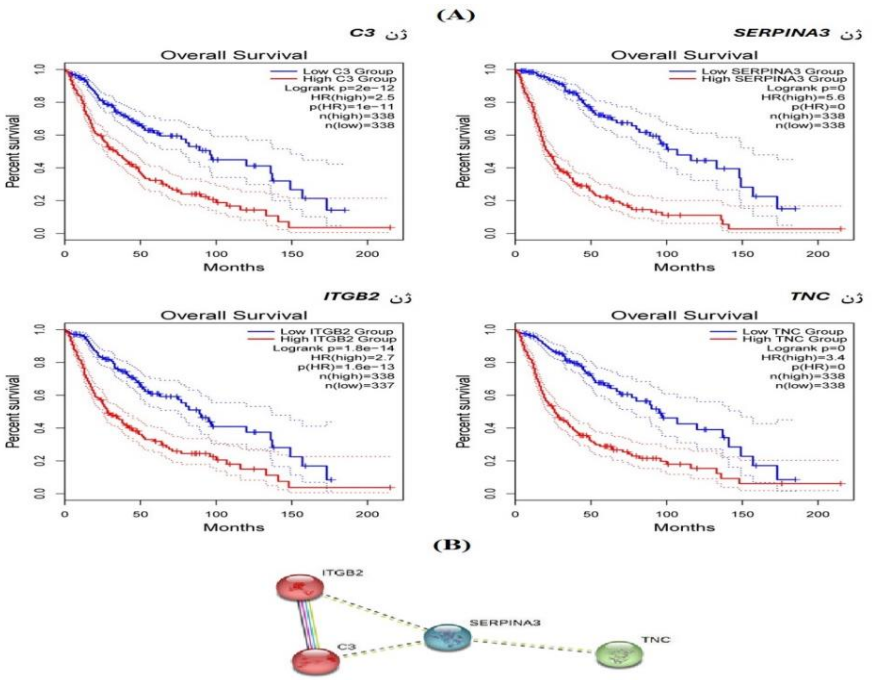
بررسی بقاء و زنده‌مانی بیماران نشان می‌دهد که بیان بالای هر چهار کاندید (*SERPINA3*، *C3*، *TNC* و *ITGB2*) با کاهش طول عمر بیماران ارتباط معنی‌داری داشته و بر نقش این ژن‌ها در پیشرفت تومور تأکید می‌کند. در این میان *SERPINA3* بیشترین تأثیر منفی را بر بقاء داشته و نشان‌دهنده نقش کلیدی آن در سرکوب ایمنی و پیشرفت تومور بوده که آن را به اولویت اصلی برای طراحی درمان‌های بر پایه نئوآنتی‌ژن تبدیل می‌کند. *C3* پیش‌آگهی ضعیف داشته و بیان بالای آن با افزایش مرگ‌ومیر مرتبط است. این ژن با فعال‌سازی سیستم کمپلمان می‌تواند موجب التهاب توموری شده یا در افزایش ایمنی‌زایی تومور نقش داشته باشد که بررسی دقیق‌تر آن برای تنظیم ایمنی‌درمانی هدفمند ضروری است. *TNC* نیز تأثیر منفی داشته و با تهاجم تومور مرتبط است. *TNC* در بازسازی ماتریکس خارج سلولی و تهاجم تومور نقش داشته و جهش‌های آن می‌تواند باعث نمایش اپی‌توپ‌های جدید برای واکنش ایمنی علیه تومور شود. *ITGB2* پیش‌آگهی ضعیفی نشان داده و احتمالا با مقاومت به درمان مرتبط است. *ITGB2* با فرار ایمنی و چسبندگی سلولی مرتبط بوده و ممکن است یک هدف مناسب برای طراحی CAR-T یا آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی باشد. با توجه‌به بیشترین مقدار HR و نقش آن در تنظیم پاسخ ایمنی *SERPINA3* باید اولویت اول در بررسی نئوآنتی‌ژن‌ها باشد. *TNC* و *ITGB2* نیز گزینه‌های مناسبی برای ایمنی‌درمانی هدفمند، خصوصاً در گلیومای مزانشیمی (زیرگروه M) هستند. *C3* بسته به تأثیر آن بر سیستم ایمنی، می‌تواند در تنظیم درمان‌های ایمنی‌محور مفید باشد (شکل ۴).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

ژن‌های کاندید نئوآنتی‌ژن دارای ارتباطات نزدیکی با هم هستند

طبق نتایج مطالعه ارتباطات پروتئین- پروتئین هر چهار ژن دارای ارتباط مستقیمی با هم بودند. به‌طوری که چهار گره (ژن یا Node) و چهار یال (ارتباط یا Edge) به‌طور معنی‌داری (PPI enrichment p:۰/۰۰۳۱۲) مشاهده گردید (شکل ۴). در این بین، دو ژن *C3* و *ITGB2* بیشترین ارتباطات را بواسطه بیان همزمان و اثر متقابل نشان دادند.



شکل ۴. (A) اثر بیان ژن‌های کاندید بر بقا و زنده‌مانی بیماران گلیوما. هر چهار ژن اثر منفی بر عمر بیماران داشته، اما *SERPINA3* شدت بیشتری دارد (HR: 5.6). (B) شبکه ارتباطات پروتئینی (PPI Network) بین چهار نئوآنتی‌ژن کاندید. دو ژن *C3* و *ITGB2* بیشترین ارتباطات پروتئینی را با هم دارند.

Fig 4. (A) Effect of candidate gene expression on survival and viability of glioma patients. All four genes have a negative effect on patient survival, but *SERPINA3* has a stronger effect (HR: 5.6). (B) Protein-protein interaction network (PPI Network) between the four candidate neoantigens. The two genes *C3* and *ITGB2* have the highest protein interactions.

بحث

گلیوما یکی از تهاجمی‌ترین تومورهای مغزی است که با پیش‌آگهی ضعیف و محدودیت‌های درمانی همراه است (۲ و ۲۷). با توجه‌به ناهمگونی تومور، شناسایی نئوآنتی‌ژن‌هایی که به‌عنوان اهداف ایمنی‌درمانی شخصی‌سازی شده عمل کنند، یک ضرورت در علم پزشکی محسوب می‌شود (۱۳). در این مطالعه با استفاده از ابزارهای پیشرفته بیوانفورماتیک و پایگاه‌های داده ژنتیکی و سرطان، چهار نئوآنتی‌ژن بالقوه بنام *SERPINA3*، *C3*، *TNC* و *ITGB2* به‌عنوان گزینه‌های احتمالی در طراحی ایمنی‌درمانی هدفمند در درمان گلیوما شناسایی شدند. این مطالعه به‌طور سیستماتیک بیان ژنی، وضعیت جهشی و اثرات عملکردی آن‌ها را تحلیل کرده و قابلیت آن‌ها را به‌عنوان اهداف درمانی برجسته می‌کند. این نتایج مسیرهای امیدوارکننده‌ای را برای توسعه ایمنی‌درمانی این بیماری ارائه می‌دهد. طبق نتایج به‌دست آمده این ژن‌ها نرخ جهش بالا، بیان متفاوت معنی‌دار و نقش‌های بالقوه‌ای در تعدیل ایمنی در محیط ریزتوموری گلیوما دارند. ارتباط این ژن‌ها با بقای بیماران و مکانیسم‌های پیشرفت تومور نیز مورد

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

بررسی قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهد که بیان بالای هر چهار ژن کاندید با کاهش بقای بیماران مرتبط است. در این میان، *SERPINA3* دارای بیشترین تأثیر منفی بر طول عمر بیماران بوده و نقش کلیدی در سرکوب ایمنی و پیشرفت تومور دارد (۲۸). *C3* که بخشی از سیستم کمپلمان است، احتمالاً در التهاب مرتبط با تومور و فرار از چنگال سیستم ایمنی نقش دارد (۲۹). *TNC* به تهاجم تومور و مقاومت به درمان کمک می‌کند و نهایتاً *ITGB2* که در چسبندگی سلولی و تعاملات ایمنی نقش دارد، ارتباط زیادی با گلیومای مزانشیمی داشته به‌طوری‌که معمولاً مقاومت بالایی به درمان نشان می‌دهد (۳۰). این یافته‌ها با مطالعات قبلی که نشان داده‌اند تومورهای گلیوما از مکانیسم‌های تعدیل ایمنی و بازسازی ماتریکس خارج سلولی برای پیشرفت استفاده می‌کنند، مطابقت دارد (۲۴ و ۲۵). مطالعات قبلی بر روی گلیوما انواع مختلفی از آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را شناسایی کرده‌اند، اما تعداد کمی از آن‌ها نئوآنتی‌ژن‌هایی با پتانسیل ایمنی‌زایی بالا را بررسی کرده‌اند. *SERPINA3* یک مهارکننده سرین پروتئاز، به‌دلیل نقش آن در التهاب و سرکوب ایمنی با پیشرفت گلیوما مرتبط است (۳۱ و ۳۲). *C3* به‌عنوان یکی از اجزای اصلی سیستم کمپلمان، گزارش شده که در تعدیل سیستم ایمنی مرتبط با گلیوما نقش دارد. به‌ویژه این ژن در ایجاد محیط التهابی مساعد برای بقای تومور مؤثر است (۳۳). *TNC* به‌طور گسترده‌ای در گلیوماها مطالعه شده، به‌طوری‌که عملکرد آن در بازسازی ماتریکس خارج سلولی و تهاجم تومور به اثبات رسیده است (۳۴ و ۳۵). *ITGB2* با چسبندگی سلولی و تعاملات ایمنی مرتبط است و اغلب به‌عنوان یک ژن بیان‌شده در گلیوماهای مقاوم به درمان شناخته می‌شود (۳۶). یافته‌های این مطالعه مشاهدات قبلی را تقویت کرده و حضور و ارتباط این نئوآنتی‌ژن‌ها را در پاتوفیزیولوژی گلیوما تأیید می‌کند.

علاوه‌بر تأثیر در پیش‌آگهی بیماران، این ژن‌ها ویژگی‌هایی دارند که می‌توانند به‌عنوان نئوآنتی‌ژن‌های ایمنی‌درمانی هدف قرار گیرند. نئوآنتی‌ژن‌ها از جهش‌های اختصاصی تومور ایجاد شده و می‌توانند پاسخ‌های قوی سیستم ایمنی را تحریک کنند (۱۶). با توجه به نتایج، *SERPINA3* می‌تواند اولویت اول برای مطالعات نئوآنتی‌ژنی در گلیوما باشد. زیرا بیان بالایی در زیرگروه‌های تهاجمی گلیوما داشته و با سرکوب ایمنی و کاهش بقای بیماران همراه است (۳۱). لذا مهار عملکرد آن ممکن است پاسخ سیستم ایمنی به تومور را افزایش دهد. از طرفی *TNC* و *ITGB2* می‌توانند اهداف مهمی برای درمان‌های ایمنی‌محور محسوب شوند، خصوصاً در گلیومای مزانشیمی که مقاومت درمانی بالایی دارد. همچنین، سهولت دسترسی به این نئوآنتی‌ژن‌ها به‌واسطه بیان سطح سلولی آن‌ها فرصت مناسبی برای توسعه درمان‌های CAR-T، آنتی‌بادی‌های منوکلونال و واکسن‌های پپتیدی فراهم می‌کند. هدف‌گیری این نئوآنتی‌ژن‌ها ممکن است به غلبه بر فرار ایمنی تومورهای گلیوما کمک کرده و بازده درمان را با استفاده از روش‌های ایمنی‌درمانی دقیق بهبود بخشد.

تحلیل عملکرد اختصاصی این نئوآنتی‌ژن‌ها (Gene Ontology) اطلاعات مفیدی درباره فرآیندهای زیستی، عملکردهای مولکولی و محل‌های سلولی آن‌ها فراهم می‌کند. *SERPINA3* در پاسخ به سیتوکین‌ها، تنظیم آپوپتوز و سرکوب سیستم ایمنی نقش دارد. عملکرد مولکولی آن به‌عنوان یک مهارکننده سرین پروتئاز در ماتریکس خارج سلولی (ECM) بوده که ضمن تعامل با تنظیم‌کننده‌های ایمنی در فرآیندهای بازسازی بافت و التهاب نقش دارد (۳۷). تحقیقات نشان داده‌اند که این ژن باعث فرار تومور از سیستم ایمنی شده و به رشد گلیوما کمک می‌کند (۳۱). هرچند نقش دقیق این ژن در گلیوما هنوز به‌طور کامل شناخته نشده،

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

اما بیان بالای آن با شرایط پیشرفته بیماری و کاهش بقاء ارتباط دارد. *C3* در فعال‌سازی کمپلمان، پاسخ التهابی و سیگنال‌دهی ایمنی نقش دارد. این ژن با گیرنده‌های کمپلمان پیوند برقرار کرده و در غشای سلولی و فضای خارج سلولی یافت می‌شود. فعالیت بیش از حد سیستم کمپلمان در گلیوما موجب ایجاد یک محیط التهابی شده که بقای تومور را تسهیل می‌کند (۳۳). افزایش بیان این ژن در گلیوما ممکن است منجر به تغییرات میکروتوموری شود که فرار سلول‌های سرطانی از پاسخ‌های ایمنی را تسهیل می‌کند. همچنین، وجود جهش‌های متعدد در این ژن می‌تواند ارتباطی با فرآیندهای التهابی مرتبط با تومور داشته باشد. *TNC* یک گلیکوپروتئین ماتریکس خارج سلولی بوده که بر چسبندگی سلولی، بازسازی ماتریکس خارج سلولی و تهاجم تومور تأثیر می‌گذارد. این ژن یک مولکول ساختاری است که با اینتگرین‌ها پیوند داشته و به‌عنوان یک پروتئین ترشح‌شده در ماتریکس خارج سلولی ظاهر می‌شود (۳۸). نقش این ژن به‌عنوان یک نشانگر زیستی گلیوما به‌دلیل ارتباطش با مهاجرت و تهاجم تومور به خوبی شناخته شده است (۳۹). از طرفی این ژن در فرآیندهای بازسازی اعصاب و مهاجرت سلول‌های عصبی دخیل است (۴۰). جهش‌های متعدد و افزایش بیان این ژن در گلیوما ممکن است تهاجم سلولی و ایجاد محیط مناسب برای پیشرفت بیماری را تقویت کند. *ITGB2* در چسبندگی سلولی، پاسخ ایمنی و سیگنال‌دهی سلول‌های T نقش دارد. این ژن به‌عنوان یک گیرنده اینتگرین فعالیت کرده و با اتصال به ماتریکس خارج سلولی عمدتاً در غشای پلاسمایی قرار دارد. بیان این ژن با سرکوب ایمنی و مقاومت به درمان در گلیوما مرتبط است (۳۶).

جهش‌های مشاهده شده در این ژن ممکن است به افزایش توانایی تهاجمی سلول‌های سرطانی و ایجاد محیط مناسب برای پیشرفت تومور منجر شود. لذا، با توجه‌به بیان سطح سلولی و پروفایل‌های ترشحی این ژن‌ها، درمان‌های هدفمند علیه این نئوآنتی‌ژن‌ها می‌تواند جهت افزایش شناسایی و حذف تومور توسط سیستم ایمنی بهینه‌سازی شود.

طبقه‌بندی گلیوما به زیرگروه‌های مولکولی مختلف، همان‌طور که توسط ورهاک تعریف شده است، بینش مهمی را در مورد ناهمگونی تومور و اهداف درمانی بالقوه فراهم می‌کند (۲۵). در این مطالعه، الگوهای بیان و پروفایل‌های جهشی چهار ژن کاندید در زیرگروه‌های ورهاک بررسی شدند تا قابلیت آن‌ها به‌عنوان نئوآنتی‌ژن‌های قابل استفاده در ایمنی‌درمانی ارزیابی شود. نتایج نشان می‌دهند که این ژن‌ها در گلیوماهای بدخیم نوع Mesenchymal و Classical به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته‌اند، که نقش آن‌ها را در پیشرفت تومور، تنظیم ایمنی و مقاومت به درمان تقویت می‌کند. همچنین، همان‌طور که اشاره شد، بررسی چهار ژن کاندید نشان می‌دهد که برخی از آن‌ها به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در درمان گلیوما، بیومارکرها و ایمنی‌درمانی مبتنی بر نئوآنتی‌ژن مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. بنابراین، *SERPINA3* و *ITGB2* قوی‌ترین شواهد را به‌عنوان بیومارکر و اهداف ایمنی‌درمانی در گلیوما دارند، در حالی‌که *C3* و *TNC* به‌طور غیرمستقیم به تعدیل ایمنی تومور مرتبط بوده و نیازمند تأیید تجربی بیشتر می‌باشند.

لی (Li) و همکاران با استفاده از روش‌های پیشرفته ایمن‌درمانی و مطالعات بالینی، نشان دادند که واکسن‌های پپتیدی هدفمند مبتنی بر نئوآنتی‌ژن‌های *EGFR* می‌توانند به‌طور مؤثری در درمان سرطان‌های ریوی غیرکوچک (NSCLC) و گلیوبلاستوما مؤثر باشند. در این مطالعه، نئوآنتی‌ژن‌های EGFRvIII و سایر جهش‌های شایع *EGFR* به‌عنوان اهداف ایمنی‌زایی قوی برای تحریک پاسخ‌های سلول‌های T مشخص شدند. در این مطالعه نشان داده شد که واکسن پپتیدی CDX-110 (ریندوپپیموت) در کارآزمایی‌های بالینی به همراه

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

شیمی‌درمانی و پرتودرمانی بقاء و کنترل تومور را بهبود می‌دهد. طبق ادعای نویسندگان این واکسن با هدف‌گیری جهش‌های EGFRvIII و به‌صورت ترکیبی با سایر روش‌های درمانی، پتانسیل زیادی در بهبود کارآیی ایمن‌درمانی‌های سرطان خواهد داشت (۴۱). دنگ (Deng) و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان شناسایی واکسن‌های مبتنی بر نئوآنتی‌ژن شخصی‌سازی شده و آنالیز ایمونولوژیکی گلیوبلاستوما بر اساس پیرایش متناوب توسط ابزارهای بیوانفورماتیکی مانند TCGA به آنالیز پروفایل بیان ژن بیماران گلیوما و مطالعه خصوصیات آن‌ها پرداخته و چندین ژن مرتبط با ایمنی سلولی همچون *LRP1* و *TCF12* را به‌عنوان نئوآنتی‌ژن بالقوه در گلیوما معرفی نمودند. آن‌ها این نئوآنتی‌ژن‌ها را به‌عنوان کاندیدهای مناسبی در طراحی واکسن علیه این بیماری معرفی نمودند (۴۲). ما (Ma) و همکاران با تحلیل داده‌های RNA-seq و استفاده از پایگاه داده‌های TCGA و CGGA و همچنین ابزارهای بیوانفورماتیک مانند GEPIA و cBioPortal نشان دادند که ژن‌های *TP53*، *IDH1*، *C3* و *TCF12* به‌عنوان آنتی‌ژن‌های بالقوه می‌توانند در تولید واکسن‌های mRNA برای گلیوما مورد استفاده قرار گیرند. آن‌ها چهار زیرگروه جدید گلیوما (IS1-IS4) را شناسایی کردند که هر یک با ویژگی‌های متفاوت سلولی، مولکولی و بالینی همراه بودند. این مطالعه بر پتانسیل واکسن‌های mRNA در تحریک سیستم ایمنی و بهبود بقاء در بیماران مبتلا به گلیوما تأکید دارد (۴۳). طراحی کارآزمایی بالینی واکسن نئوآنتی‌ژن علیه گلیوما شامل انتخاب بیماران بر اساس جهش‌های مرتبط، ارزیابی ایمنی‌زایی واکسن در مدل‌های حیوانی و بررسی پاسخ ایمنی از طریق سنجش فعال‌سازی سلول‌های T و تولید سیتوکین‌ها خواهد بود. این رویکرد مطابق با مطالعات اخیر در زمینه واکسن‌های نئوآنتی‌ژن در سرطان‌های مغزی است (۴۴-۴۷).

علی‌رغم یافته‌های امیدوارکننده، چند محدودیت باید در این مطالعه در نظر گرفته شود. اول آن‌که اعتبارسنجی آزمایشگاهی نتایج ضروری است، زیرا، اگرچه نتایج بیوانفورماتیکی ارزشمند هستند، اما نیاز به تأیید تجربی در مدل‌های سلولی و حیوانی دارند. دوما ناهمگونی تومور ممکن است بیان ژن‌های کاندید را در زیرگروه‌های مختلف گلیوما تغییر دهد. بنابراین تحلیل داده‌های RNA-seq تک‌سلولی (scRNA-seq) و پروتئومیکس برای تأیید بیشتر داده‌ها پیشنهاد می‌شود. همچنین مطالعات آینده باید قدرت ایمنی‌زائی نئوآنتی‌ژن‌های منتخب را بررسی کنند. مطالعاتی مانند نقشه‌برداری اپی‌توپ‌ها (Epitope Mapping) و تحلیل فعال‌سازی سلول‌های T (T-cell activation) برای تعیین قابلیت کاربردی این نئوآنتی‌ژن‌ها مفید و ضروری خواهد بود. از طرفی شبیه‌سازی دینامیک مولکولی (Molecular Dynamics) می‌تواند کارایی اتصال این نئوآنتی‌ژن‌ها به گیرنده‌های ایمنی را ارزیابی کرده و انتخاب بهینه‌ای را برای طراحی ایمنی‌درمانی ارائه دهد. اگرچه چالش‌هایی مانند ناهمگونی تومور و مکانیسم‌های فرار ایمنی همچنان باقی است، رویکردهای استراتژیک، از جمله واکسن‌های نئوآنتی‌ژنی، درمان‌های آنتی‌بادی منوکلونال و درمان بواسطه CAR-T می‌توانند به غلبه بر این موانع کمک کنند. یکی از چالش‌های اصلی در مسیر تحقیقاتی مربوط به نئوآنتی‌ژن‌ها، بررسی دقیق ایمنی‌زایی آن‌هاست. برای اینکه یک ژن یا پروتئین به‌عنوان هدف درمانی معتبر مورد استفاده قرار گیرد، باید اثبات شود که می‌تواند پاسخ ایمنی قوی و هدفمند را بدون ایجاد عوارض جانبی نامطلوب فعال کند. بنابراین، مطالعات آینده باید بر روی ارزیابی ایمنی‌زائی این چهار ژن و بررسی امکان هدف‌گیری آن‌ها در مدل‌های پیش بالینی متمرکز شود. از سوی دیگر، گسترش این تحقیقات به بررسی بیومارکرهای تشخیصی، به‌ویژه در مراحل ابتدایی بیماری،

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

می‌تواند ابزارهای کارآمدی برای مدیریت گلیوما ارائه دهد. از طرفی، توسعه و اثربخشی واکسن‌های سرطان با چالش‌های متعددی مواجه است، از جمله فرار ایمنی تومور که سلول‌های سرطانی پاسخ ایمنی را سرکوب کرده و ناهمگنی ژنتیکی و آنتی‌ژنی تومور که مانع هدف‌گیری کامل سلول‌ها می‌شود. انتخاب مسیر مناسب تحویل هدفمند واکسن، حفظ پایداری و جذب واکسن و تنوع تومور نیز از چالش‌های کلیدی در تحویل واکسن به شمار می‌روند. برای افزایش اثربخشی، اغلب نیاز به ترکیب واکسن با درمان‌های کمکی وجود دارد. لذا موفقیت در این زمینه مستلزم بهینه‌سازی روش‌های رساندن واکسن و غلبه بر موانع ریز محیط تومور است (۵۰-۴۸).

ناهمگونی تومور یکی دیگر از محدودیت‌های اساسی در توسعه درمان‌های هدفمند، از جمله ایمنی‌درمانی مبتنی بر نئوآنتی‌ژن‌ها محسوب می‌شود. تنوع ژنتیکی و فنوتیپی سلول‌های توموری باعث تفاوت در درمان شده به‌طوری‌که برخی پاسخ داده و برخی مقاوم باقی می‌مانند. این ناهمگونی می‌تواند منجر به فرار ایمنی و کاهش اثربخشی درمان شود. از سوی دیگر، انتقال یافته‌های بیوانفورماتیکی به کلینیک با چالش‌هایی همراه است. یکی از موانع اصلی اعتبارسنجی آزمایشگاهی و بالینی بوده که نیازمند مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های پیش‌بالینی جهت تأیید ایمنی و اثربخشی نئوآنتی‌ژن‌های شناسایی شده است. همچنین، توسعه روش‌های تحویل هدفمند مانند واکسن‌های نئوآنتی‌ژن یا درمان‌های مبتنی بر سلول‌های T نیازمند بهینه‌سازی مسیرهای انتقال و کاهش عوارض جانبی است. برای غلبه بر این محدودیت‌ها، رویکردهای چندگانه ازجمله تحلیل تک‌سلولی برای بررسی ناهمگونی تومور، مدل‌های پیش‌بالینی برای اعتبارسنجی ایمنی‌زایی و استراتژی‌های درمانی ترکیبی پیشنهاد می‌شوند. این اقدامات می‌توانند به بهینه‌سازی ایمنی‌درمانی و افزایش قابلیت انتقال به کلینیک کمک کنند (۵۳-۵۱).

برای اعتبارسنجی ایمنی‌زایی نئوآنتی‌ژن‌ها، چندین روش آزمایشگاهی وجود داشته که می‌توانند به ارزیابی دقیق پاسخ ایمنی کمک کنند. آزمون ELISpot یکی از روش‌های استاندارد برای اندازه‌گیری فعال‌سازی سلول‌های T در برابر نئوآنتی‌ژن‌ها بوده و در مطالعه واکسن‌های شخصی‌سازی‌شده به‌طور گسترده استفاده شده است. علاوه‌بر ELISpot، آزمون فلوسایتومتری برای تعیین فنوتیپ و تولید سایتوکاین‌ها همراه با بررسی فعال‌سازی سلول‌های T به‌کار می‌رود. این روش امکان ارزیابی دقیق پاسخ‌های ایمنی سلولی را فراهم کرده و در مطالعات ایمنی‌درمانی نقش مهمی دارد. آزمون‌های MHC-Peptide Binding نیز برای بررسی اتصال نئوآنتی‌ژن‌ها به مولکول‌های MHC و پیش‌بینی ایمنی‌زایی آن‌ها استفاده می‌شوند. این روش‌ها به‌ویژه در طراحی واکسن‌های نئوآنتی‌ژن و درمان‌های مبتنی بر سلول‌های T اهمیت دارند. در نهایت، مدل‌های حیوانی و آزمایش‌های پیش‌بالینی برای اعتبارسنجی ایمنی‌زایی و اثربخشی درمان‌های نئوآنتی‌ژن محور ضروری هستند. این مطالعات می‌توانند میزان پاسخ ایمنی و تأثیر درمان بر رشد تومور را ارزیابی کرده و به بهینه‌سازی استراتژی‌های درمانی کمک کنند. بنابراین، ترکیب این روش‌ها در مطالعات آینده می‌تواند به اعتبارسنجی دقیق‌تر نئوآنتی‌ژن‌های شناسایی‌شده و توسعه درمان‌های ایمنی‌درمانی شخصی‌سازی شده کمک کند (۵۴ و ۵۵).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر با استفاده از ابزار پیشرفته بیوانفورماتیک موفق به تأیید شناسایی چهار ژن جهش‌یافته کلیدی بنام *SERPINA3*، *C3*، *TNC* و *ITGB2* با ویژگی نئوآنتی‌ژن‌های بالقوه در گلیوما

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

شد. این ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای تشخیصی یا اهداف درمانی در نظر گرفته شوند. در مقایسه با مطالعات پیشین که عمدتاً بر نئوآنتی‌ژن‌های شناخته‌شده (مثل EGFRvIII) تمرکز داشتند، این پژوهش با ترکیب داده‌های چندومیکس (ژنومیک، ترانسکریپتومیک و پروتئومیک) چهار نئوآنتی‌ژن جدید با پتانسیل ایمنی‌زایی بالا را معرفی می‌کند. پیشرفت در حوزه نئوآنتی‌ژن‌های گلیوما می‌تواند شامل شبیه‌سازی دینامیک مولکولی و آزمایش‌های پیش‌بالینی بوده تا یافته‌ها به کاربردهای درمانی تبدیل شوند. از طرفی، ارتباط قوی این ژن‌ها با سرکوب ایمنی، پیشرفت تومور و کاهش بقای بیماران اهمیت آن‌ها را در استراتژی‌های ایمنی‌درمانی هدفمند برجسته می‌کند. نهایتاً، *SERPINA3* می‌تواند به‌عنوان اولویت اصلی در توسعه درمان‌های نئوآنتی‌ژنی در نظر گرفته شود. در حالی‌که *TNC* و *ITGB2* نیز گزینه‌های ارزشمندی برای مطالعات ایمنی‌درمانی هستند. مطالعات بیشتر برای اعتبارسنجی عملکرد و توسعه راهبردهای درمانی شخصی‌سازی‌شده با استفاده از این نئوآنتی‌ژن‌ها ضروری می‌باشد.

این مطالعه با کد طرح ۲۹۹۴ و کد اخلاق IR.BPUMS.REC.۱۴۰۴.۱۹۵ در دانشگاه علوم پزشکی بوشهر ثبت و تأیید شده است.

این مطالعه تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Navabi P, Bitarf S, Rastegar MH, et al. Factors Affecting the Prevalence and Survival of Patients with Primary and Metastatic Brain Tumors. Iran South Med J 2025; 27(4): 258-266. (persian) 10.61186/ismj.27.4.258

2.Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma (Primer). Nature Reviews: Disease Primers 2024; 10(1): 33. 10.1038/s41572-024-00516-y

3.Walsh KM, Ohgaki H, Wrensch MR. Epidemiology. Handb Clin Neurol 2016; 134: 3-18. 10.1016/b978-0-12-802997-8.00001-3

4.Gallego O. Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. Curr Oncol 2015; 22(4): e273-281. 10.3747/co.22.2436\

5.Vidyadharan S, Prabhakar Rao BVVSN, Perumal Y, et al. Deep Learning Classifies Low- and High-Grade Glioma Patients with High Accuracy, Sensitivity, and Specificity Based on Their Brain White Matter Networks Derived from Diffusion Tensor Imaging. Diagnostics (Basel) 2022; 12(12): 3216. 10.3390/diagnostics12123216

6.Lim A, Weir P, O'Brien T, et al. Complex visual hallucinations as a presentation of temporal low-grade glioma. J Clin Neurosci 2011; 18(1): 157-159. 10.1016/j.jocn.2010.07.112

7.Smoll NR, Brady Z, Scurrah KJ, et al. Computed tomography scan radiation and brain cancer incidence. Neuro oncol 2023; 25(7): 1368-1376. 10.1093/neuonc/noad012

8.Adel Fahmideh M, Schwartzbaum J, Frumento P, et al. Association between DNA repair gene polymorphisms and risk of glioma: a systematic review and meta-analysis. Neuro oncol 2014; 16(6): 807-814. 10.1093/neuonc/nou003

9.Chung C, Buczkowicz P. Recent advances in the molecular genetics of glioma. Front Genet 2024; 15: 1435186. 10.3389/fgene.2024.1435186

10.Noor H, Briggs NE, McDonald KL,et al. TP53 mutation is a prognostic factor in lower grade glioma and may influence chemotherapy efficacy. Cancers (Basel) 2021; 13(21): 5362. 10.3390/cancers13215362

11.Han F, Hu R, Yang H, et al. PTEN gene mutations correlate to poor prognosis in glioma patients: a meta-analysis. Onco Targets Ther 2016; 9 : 3485-3492. 10.2147/ott.s99942

12.Lucke-Wold B, Rangwala BS, Shafique MA, et al. Focus on current and emerging treatment options for glioma: a comprehensive review. World J Clin Oncol 2024; 15(4): 482-495. 10.5306/wjco.v15.i4.482

13.Reynolds CR, Tran S, Jain M, et al. Neoantigen cancer vaccines: generation, optimization, and therapeutic

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

targeting strategies. Vaccines (Basel) 2022; 10(2): 196. 10.3390/vaccines10020196
14.Xie N, Shen G, Gao W, et al. Neoantigens: promising targets for cancer therapy. Signal Transduct Target Ther 2023; 8(1): 9. 10.1038/s41392-022-01270-x
15.Zhang T, Kurban E, Wang Z. Neoantigens: the novel precision cancer immunotherapy. Biologics 2023; 3(4): 321-334. 10.3390/biologics3040017
16.Fang X, Guo Z, Liang J, et al. Neoantigens and their potential applications in tumor immunotherapy. Oncol Lett 2022; 23(3): 88. 10.3892/ol.2022.13208
17.Alqahtani SM, Altharawi A, Alabbas A ,et al. System biology approach to identify the novel biomarkers in glioblastoma multiforme tumors by using computational analysis. Front Pharmacol 2024; 15: 1364138. 10.3389/fphar.2024.1364138
18.Khorshidi M, Manoochehri H, AAlikhani M, et al. Identification of Key Hub Genes Associated with Breast Cancer Stem Cells to Overcome Therapy Resistance. Iran South Med J 2025; 27(5): 394-408. (Persian) 10.61186/ismj.27.5.394
19.Li C, Tang Z, Zhang W, et al. GEPIA2021: integrating multiple deconvolution-based analysis into GEPIA. Nucleic acids research. 2021;49(W1):W242-W6. 10.1093/nar/gkab418
20.Mudunuri U, Che A, Yi M, et al. bioDBnet: the biological database network. Bioinformatics 2009; 25(4): 555-556. 10.1093/bioinformatics/btn654
21.Stelzer G, Rosen N, Plaschkes I, et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. Curr Protoc Bioinformatic 2016; 54: 1.30.1-1.30.33. 10.1002/cpbi.5
22.De Bruijn I, Kundra R, Mastrogiacomo B, et al. Analysis and visualization of longitudinal genomic and clinical data from the AACR project GENIE biopharma collaborative in cBioPortal. Cancer Res 2023; 83(23): 3861-3867. 10.1158/0008-5472.can-23-0816
23.Chandrashekar DS, Karthikeyan SK, Korla PK, et al. UALCAN: An update to the integrated cancer data analysis platform. Neoplasia 2022; 25: 18-27. 10.1016/j.neo.2022.01.001
24.Bowman RL, Wang Q, Carro A, et al. GlioVis data portal for visualization and analysis of brain tumor expression datasets. Neuro oncol 2017; 19(1): 139-141. 10.1093/neuonc/now247
25.Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. Cancer cell 2010; 17(1): 98-110. 10.1016/j.ccr.2009.12.020
26.Szklarczyk D, Kirsch R, Koutrouli M, et al. The STRING database in 2023: protein–protein association networks and functional enrichment analyses for any sequenced genome of interest. Nucleic acids research 2023; 51(D1): D638-D646. 10.1093/nar/gkac1000
27.Aminoff MJ, Boller F, Bruyn G, et al. Handbook of clinical neurology: North-Holland Publishing Company; 1968. http://www.digital.avicennamch.com/updata/services/file_file/462_20190401134012.pdf
28.Luo D, Chen W, Tian Y, et al. Serpin peptidase inhibitor, clade A member 3 (SERPINA3), is overexpressed in glioma and associated with poor prognosis in glioma patients. Onco Targets Ther 2017; 10: 2173-2181. 10.2147/ott.s133022
29.Wu S, Miao K, Wang L, et al. Bioinformatics analysis of C3 in brain low-grade gliomas as potential therapeutic target and promoting immune cell infiltration. Med Oncol 2022; 39(2): 27. 10.1007/s12032-022-01647-6
30.Liu H, Wang J, Luo T, et al. Correlation between ITGB2 expression and clinical characterization of glioma and the prognostic significance of its methylation in low-grade glioma (LGG). Front Endocrinol (Lausanne) 2023; 13: 1106120. 10.3389/fendo.2022.1106120
31.Li Y, Dong X, Cai J, et al. SERPINA3 induced by astroglia/microglia co-culture facilitates glioblastoma stem-like cell invasion. Oncol Lett 2018; 15(1): 285-291. 10.3892/ol.2017.7275
32.Li Q ,Wan C, Zhang Z, et al. CTSC promoted the migration and invasion of glioma cells via activation of STAT3/SERPINA3 axis. Gene 2024; 893: 147948. 10.1016/j.gene.2023.147948
33.Ah-Pine F, Malaterre-Septembre A, Bedoui Y, et al. Complement activation and up-regulated expression of anaphylatoxin C3a/C3aR in glioblastoma: deciphering the links with TGF-β and VEGF. Cancers (Basel) 2023; 15(9): 2647. 10.3390/cancers15092647
34.Xia S, Lal B, Tung B, et al. Tumor microenvironment tenascin-C promotes glioblastoma invasion and negatively regulates tumor proliferation. Neuro oncol 2015; 18(4): 507-517. 10.1093/neuonc/nov171
35.Salviano-Silva A, Wollmann K, Brenna S, et al. Extracellular Vesicles Carrying Tenascin-C are Clinical Biomarkers and Improve Tumor-Derived DNA Analysis in Glioblastoma Patients. ACS nano 2025; 19(10): 9844-9859. 10.1021/acsnano.4c13599
36.Xu H, Zhang A, Han X, et al. ITGB2 as a prognostic indicator and a predictive marker for immunotherapy in gliomas. Cancer Immunol Immunother 2022; 71(3): 645-660. 10.1007/s00262-021-03022-2
37.Soman A, Nair SA. Unfolding the cascade of SERPINA3: Inflammation to cancer. Biochim Biophys Acta Rev

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]

Cancer 2022; 1877(5): 188760. 10.1016/j.bbcan.2022.188760
38.Yilmaz A, Loustau T, Salomé N, et al .Advances on the roles of tenascin-C in cancer. J Cell Sci 2022; 135(18): jcs260244. 10.1242/jcs.260244
39.Xu H, Long S, Xu C, et al. TNC upregulation promotes glioma tumourigenesis through TDG-mediated active DNA demethylation. Cell Death Discov 2024; 10(1): 347. 10.1038/s41420-024-02098-w
40.Zhang Z, Yu B, Gu Y, et al. Fibroblast-derived tenascin-C promotes S chwann cell migration through β1-integrin dependent pathway during peripheral nerve regeneration. Glia 2016; 64(3): 374-385. 10.1002/glia.22934
41.Li F ,Wu H, Du X, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted neoantigen peptide vaccination for the treatment of non-small cell lung cancer and glioblastoma. Vaccines (Basel) 2023; 11(9): 1460. 10.3390/vaccines11091460
42.Deng Z, Zhan P, Yang K, et al. Identification of personalized neoantigen-based vaccines and immune subtype characteristic analysis of glioblastoma based on abnormal alternative splicing. Am J Cancer Res 2022; 12(8): 3581. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9442016/
43.Ma S, Ba Y, Ji H, et al. Recognition of tumor-associated antigens and immune subtypes in glioma for mRNA vaccine development. Front Immunol 2021; 12: 738435. 10.3389/fimmu.2021.738435
44.Singh K, Batich KA, Wen PY, et al. Designing clinical trials for combination immunotherapy: a framework for glioblastoma. Clin Cancer Res 2022; 28(4): 585-593. 10.1158/1078-0432.ccr-21-2681
45.Bunse L, Bunse T, Krämer C, et al. Clinical and translational advances in glioma immunotherapy. Neurotherapeutics 2022; 19(6): 1799-1817. 10.1007/s13311-022-01313-9
46.Biswas N, Chakrabarti S, Padul V, et al. Designing neoantigen cancer vaccines, trials, and outcomes. Front Immunol 2023; 14: 1105420. 10.3389/fimmu.2023.1105420
47.Agosti E, Zeppieri M, De Maria L, et al. Glioblastoma immunotherapy: a systematic review of the present strategies and prospects for advancements. International journal of molecular sciences 2023; 24(20): 15037. 10.3390/ijms242015037
48.Mestrallet G. Predicting Immunotherapy Outcomes in Glioblastoma Patients through Machine Learning . Cancers (Basel) 2024; 16(2): 408. 10.3390/cancers16020408
49.Liu X, Zhao Z, Dai W, et al. The development of immunotherapy for the treatment of recurrent glioblastoma. Cancers (Basel) 2023; 15(17): 4308. 10.3390/cancers15174308
50.Gong G, Jiang L, Zhou J, et al. Advancements in targeted and immunotherapy strategies for glioma: toward precision treatment. Front Immunol 2025; 15: 1537013. 10.3389/fimmu.2024.1537013
51.Fittall MW, Van Loo P. Translating insights into tumor evolution to clinical practice: promises and challenges. Genome Med 2019; 11(1): 20. 10.1186/s13073-019-0632-z
52.MacDonald WJ, Purcell C, Pinho-Schwermann M, et al. Heterogeneity in Cancer. Cancers (Basel) 2025; 17(3): 441. 10.3390/cancers17030441
53.Proietto M, Crippa M, Damiani C, et al. Tumor heterogeneity: preclinical models, emerging technologies, and future applications. Front Oncol 2023; 13: 1164535. 10.3389/fonc.2023.1164535
54.Feng H, Jin Y, Wu B. Strategies for neoantigen screening and immunogenicity validation in cancer immunotherapy. Int J Oncol 2025; 66(6): 43. 10.3892/ijo.2025.5749
55.Nibeyro G, Baronetto V, Folco JI, et al. Unraveling tumor specific neoantigen immunogenicity prediction: a comprehensive analysis. Front Immunol 2023; 14: 1094236. 10.3389/fimmu.2023.1094236

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.61882/ismj.28.1.473]