**INVESTIGATING CLINICAL CORRELATION OF CALCIUM ACTIVITIES**

**IN LIVER CANCER**

Kittisupaset I.1, Anotaipaiboon T.1, Jaengbunjurdwong P.1, Sritangos P.2

*1Surawiwat School, Suranaree University of Technology, Thailand*

*2School of Preclinical Sciences, Suranaree University of Technology, Thailand*

*issareekittimink@gmail.com*

Liver Hepatocellular Carcinoma or Liver Cancer is the sixth most commonly found type of cancer and the third leading cause of cancer death globally. In Thailand, it is the most common cancer and the major cause of death among Thai male patients [1]. Difficulty in diagnosing is usually encountered when the tumor is in its earlier stage, leading to delayed treatment and a low survival rate. Calcium ions (Ca**2+**) are one of the substances used in intercellular communication and regulating various cellular activities such as activation of organelles, the release of substances, cell movement, apoptosis, and mRNA decryption are all vital cell processes. When an error occurs in Ca**2+** signaling, there is a possibility of cells leaving the cycle of cell division and can initiate the cancer cycle [2]. Moreover, a trend of abnormal mRNA expression in specific types of protein can be detected in cancerous tumors. These proteins are responsible for Ca**2+** signaling. By data mining, 6 types of proteins were studied (MCU, CaSR, SERCA, SPCA, PMCA, and NCX). Data of mRNA expression were analyzed through statistical methods to find the correlation between mRNA expression and patient survival rate. Data mining revealed that ATP2A2, MCU, MCUR1, and MCUB (the isoforms of the protein that have been studied) have the potential to be used in developing more accurate treatment in pharmaceutical products, and ATP2B4, ATP2A2, MCU, MCUR1, and MCUB have the potential to be used in diagnosing liver cancer. Therefore, this project was developed to dwindle a notable obstacle of identifying Liver Cancer in its early stage and to find a new potential target for drugs development purposes. By studying and investigating the Ca**2+** abnormalities that can be observed as the initiator of cancer in the human body.

Method: The proteins that play an important role in calcium signaling were sourced from *www.genecards.org* and *www.proteinatlas.org*. mRNA expression data of each calcium signaling protein isoforms in tumor and normal tissues were gathered from *www.firebrowse.org.* TCGA-LIHC Kaplan–Meier survival data were obtained from *www.proteinatlas.org.* All raw data obtained from data-mining were re-plotted (mRNA expression based on the Log2 median-centered intensity of each Calcium Signaling Protein isoforms and Kaplan-Meier survival curves correlating the survival of LIHC patients mRNA expression) and analyzed using GraphPad Prism version 9 to find the significance.Statistical significance is defined as p < 0.05.

Material: raw data of LIHC patients (from *www.genecards.org, www.proteinatlas.org,* and *www.firebrowse.org*) and GraphPad Prism version 9.

Results: The abnormalities of Calcium Signaling Proteins have been detected in Liver cancer tissue. Through data-mining of available databases, it found that ATP2B4, ATP2A2, MCU, MCUR1, and MCUB were the proteins that had statistical significance in the mRNA expression graph, and hence they could potentially be utilized to diagnose Liver Cancer. Furthermore, ATP2A2, MCU, MCUR1, and MCUB were discovered as potential proteins for drug development due to statistical significance in the mRNA expression and survival graphs. It could imply that these proteins are related to patient survival.

Discussion: Additional cell properties should be investigated in future research. through cancer cell culture to compare the results of tissue culture and the data set to be examined from the database. This will help to round out the data.

1. S. Fongchan, S. Vorapongsathorn, P. Bhavabudananda, K. Chooratna. *Thai Cancer Journal*, 2019, **2**, 64-74.

2. M.S. Islam, *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, **1131**, 1-6.

**Перевод на русский язык:
Изучение клинической корреляции активности кальция при раке печени**

**Анотаипабун Танйарат , Йенгбунджурдвонг Пантат , Киттисупасет Иссари**

**Школа Суравиват**

Гепатоцеллюлярная карцинома печени, или рак печени - шестой, наиболее часто встречающийся тип рака и третья основная причина смерти от рака в мире. В Таиланде этот тип рака является самым распространенным видом данного заболевания и главной причиной смерти среди тайских пациентов-мужчин [1]. Сложности в выявлении заболевания обычно происходят, когда опухоль находится на более ранней стадии, что приводит к задержке лечения и низкому проценту выживаемости. Ионы кальция (Ca2+) - одни из ионов, участвующих в межклеточном взаимодействии и регулирующих различные клеточные процессы: формирование органелл, высвобождение различных субстанций, движение клеток, апоптоз, расшифровка мРНК - все это необходимые для жизни клеточные процессы. Ошибка при передаче ионов кальция может приводить к тому, что клетка покинет цикл клеточного деления и сможет инициировать рак [2]. Кроме того, в раковых опухолях можно обнаружить аномальные экспрессии мРНК в определенных классах белков. Эти белки ответственны за передачу Ca2+. Путем интеллектуального анализа данных были изучены 6 типов белков - MCU, CaSR, SERCA, SPCA, PMCA, и NCX. Данные об экспрессии мРНК были исследованы статистическими методами, для того чтобы найти корреляцию между экспрессией мРНК и уровнем выживаемости пациентов. Анализ данных показал, что ATP2A2, MCU, MCUR1 и MCUB (изоформы изученных белков) могут быть использованы при разработке направленного лечения в фармацевтических продуктах, а ATP2B4, ATP2A2, MCU, MCUR1 и MCUB - в диагностике рака печени.

Соответственно, проект был создан для того, чтобы устранить значительные проблемы при выявлении рака печени на ранних стадиях и найти потенциальную новую цель для разрабатываемых лекарств. Этому может способствовать изучение и исследование аномалий, связанных с ионами кальция Ca2+, которые могут быть инициаторами возникновения рака в человеческом организме.

Метод: Информация о белках, которые играют важную роль в передаче кальция, была взята с сайтов [www.genecards.org](http://www.genecards.org) и [www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org). Данные об экспрессии мРНК для изоформ всех адаптерных белков, ответственных за передачу кальция в раковых и нормальных тканях, собраны с сайта [www.firebrowse.org](http://www.firebrowse.org). Данные о выживаемости при гепатоцеллюлярной карциноме печени, полученные процедурой Каплана-Мейера, взяты с сайта [www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org). Все необработанные данные, полученные интеллектуальным анализом, были перенесены на график (экспрессия мРНК, основанная на интенсивности медианно-центрированного двоичного логарифма для каждого из изоформов белка, отвечающего за передачу кальция и кривые Каплана-Мейера, коррелирующие с выживаемостью пациентов с раком печени) и проанализированы с помощью GraphPad Prism version 9, для нахождения значения. Статистическое значение определяется, как p < 0.05.

Материалы: Необработанные данные пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой печени ([www.genecards.org](http://www.genecards.org), [www.proteinatlas.org](http://www.proteinatlas.org) и [www.firebrowse.org](http://www.firebrowse.org)) и GraphPad Prism version 9.

Результаты: Аномалии белков, связанных с передачей кальция, были обнаружены в раковых тканях в печени. Путем анализа доступных данных было определено, что ATP2B4, ATP2A2, MCU, MCUR1 и MCUB являлись белками, которые имели статистическую значимость на графике экспрессии мРНК. Следовательно, они могут быть использованы при выявлении рака печени. Помимо этого, было обнаружено, что ATP2A2, MCU, MCUR1 и MCUB могут являться возможными белками, полезными при разработке лекарств, так как они имеют статистическую значимость на графиках экспрессии мРНК и выживаемости. Это может означать, что эти белки связаны с выживанием пациентов.

Обсуждение: В последующих исследованиях необходимо изучить другие характеристики раковых клеток, чтобы сравнить полученные результаты с теми, которые помещены в базу данных. Это поможет дополнить данные.

1. S. Fongchan, S. Vorapongsathorn, P. Bhavabudananda, K. Chooratna. Thai Cancer Journal, 2019, 2, 64-74.

2. M.S. Islam, Advances in Experimental Medicine and Biology, 2020, 1131, 1-6.