

## TIMELESS Expression Serves as a Promising Candidate Target in Treatment of Non-Small Cell Lung Carcinoma

Yonghao YOU <sup>1,2</sup>, Di ZHAO <sup>1 \*</sup> & Qibin HUANG <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Cardio-Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou 434000, China

<sup>2</sup> Hubei Clinical Medicine Research Center for Individualized Cancer Diagnosis and Therapy, Jingzhou 434000, China

**SUMMARY.** TIMELESS is one of the core circadian genes. It is imperative to identify its role in non-small cell lung carcinoma (NSCLC). In this study, Online tool Oncomine was used for analysis of TIMELESS expression in NSCLC. Ualcan was used for analysis of TIMELESS expression in lung adenocarcinoma (LUAD) subgroups based on TCGA database. LinkedOmics was used for analysis of differential expression of TIMELESS-related genes in LUAD based on TCGA database. Gene Ontology (GO) analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were conducted. Interacting proteins of TIMELESS were searched through Genecards, Protein-protein interaction (PPI) network was constructed through STRING, and the relevant information of the enrichment analysis was excavated. Results showed that, TIMELESS overexpression in NSCLC had important impact on DNA replication and repair, cell cycle, and maintenance of genome stability. TIMELESS was also specifically correlated with certain tumor-related kinases (i. e. ATR, CHEK1), and was likely to be indirectly involved in TP53 signaling pathway to affect the cell cycle, cell senescence or apoptosis. In conclusion, TIMELESS has importance in the occurrence of NSCLC, with potential possibility as a predictor or therapeutic target of NSCLC.

**RESUMEN.** TIMELESS es uno de los genes circadianos centrales. Es imperativo identificar su papel en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). En este estudio, se utilizó la herramienta en línea Oncomine para el análisis de la expresión TIMELESS en NSCLC. Ualcan se utilizó para el análisis de la expresión TIMELESS en subgrupos de adenocarcinoma de pulmón (LUAD) según la base de datos TCGA. LinkedOmics se utilizó para el análisis de la expresión diferencial de genes relacionados con TIMELESS en LUAD según la base de datos TCGA. Se realizaron análisis de ontología genética (GO) y análisis de enriquecimiento de vías de la Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto (KEGG). Se buscaron proteínas interactivas de TIMELESS a través de Genecards, se construyó una red de interacción proteína-proteína (PPI) a través de STRING y se excavó la información relevante del análisis de enriquecimiento. Los resultados mostraron que la sobreexpresión de TIMELESS en NSCLC tuvo un impacto importante en la replicación y reparación del ADN, el ciclo celular y el mantenimiento de la estabilidad del genoma. TIMELESS también se correlacionó específicamente con ciertas quinasas relacionadas con tumores (es decir, ATR, CHEK1) y era probable que estuviera involucrado indirectamente en la vía de señalización de TP53 para afectar el ciclo celular, la senescencia celular o la apoptosis. En conclusión, TIMELESS tiene importancia en la aparición de NSCLC, con posibilidad potencial como predictor o objetivo terapéutico de NSCLC.

**KEY WORDS:** biomarker, data mining, NSCLC, prognosis, TIMELESS.

\* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: zhaodijz@126.com