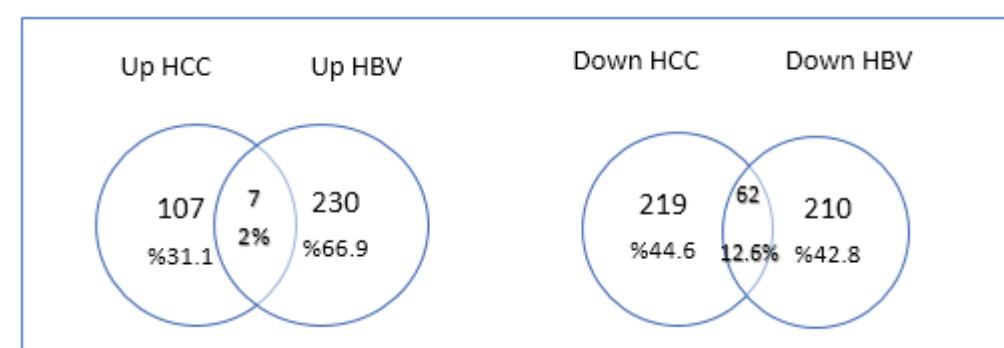




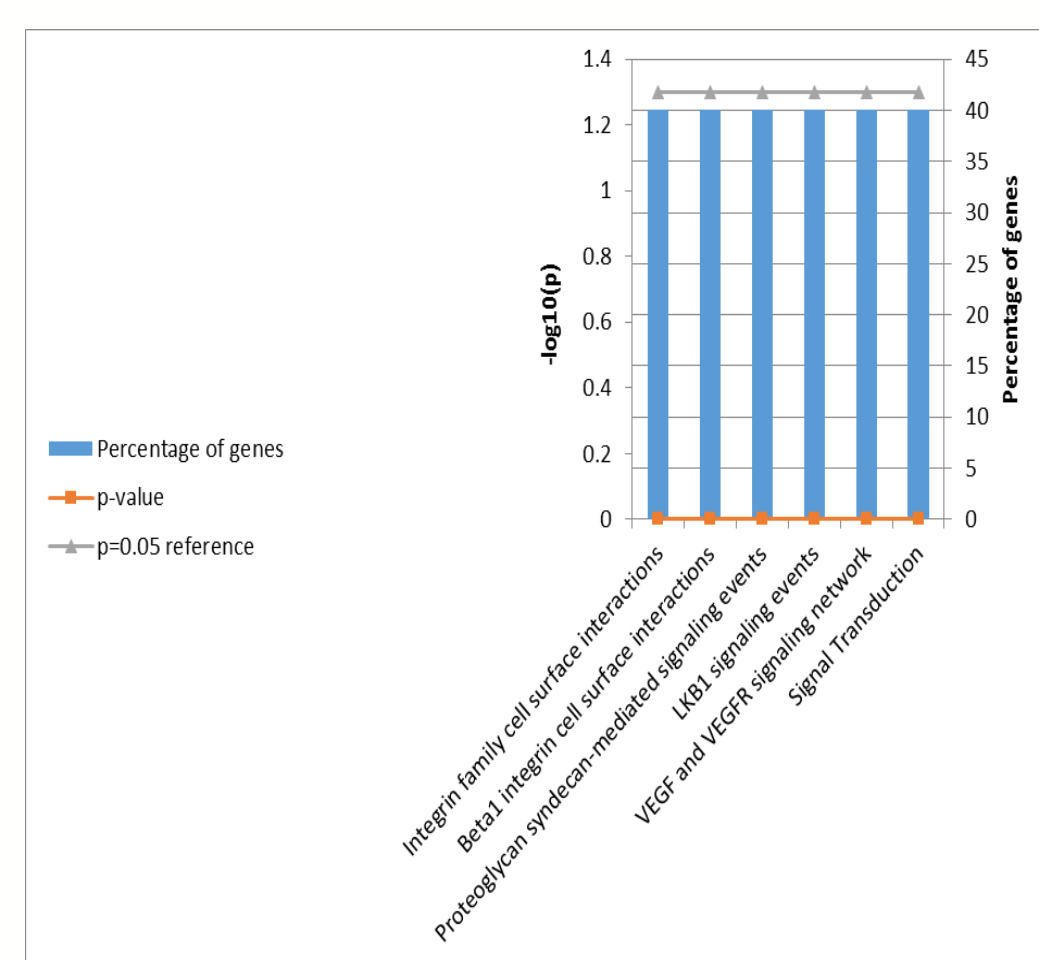
نتایج

شبکه برهمکنشی برای پروتئین هایی با کاهش بیان، ۱۳۶۸ گره، ۲۳۶۳ یال و پروتئین هایی با افزایش بیان؛ ۱۲۸۴ گره، ۱۹۸۵ یال شناسایی شد. در شبکه پروتئین هایی با افزایش بیان، ۷ پروتئین با بیشترین درجه و شبکه پروتئین هایی با کاهش بیان ۸ پروتئین با بالاترین درجه مشخص شدند. به طور کلی برای پروتئین ها با کاهش بیان، ۱۳۸ مسیر مهم بیولوژیکی مشخص شد و ۶ مسیر برتر انتخاب شد؛ و برای پروتئین هایی با افزایش بیان، ۹۹ مسیر بیولوژیکی شناسایی و ۶ مسیر برتر معرفی شد.

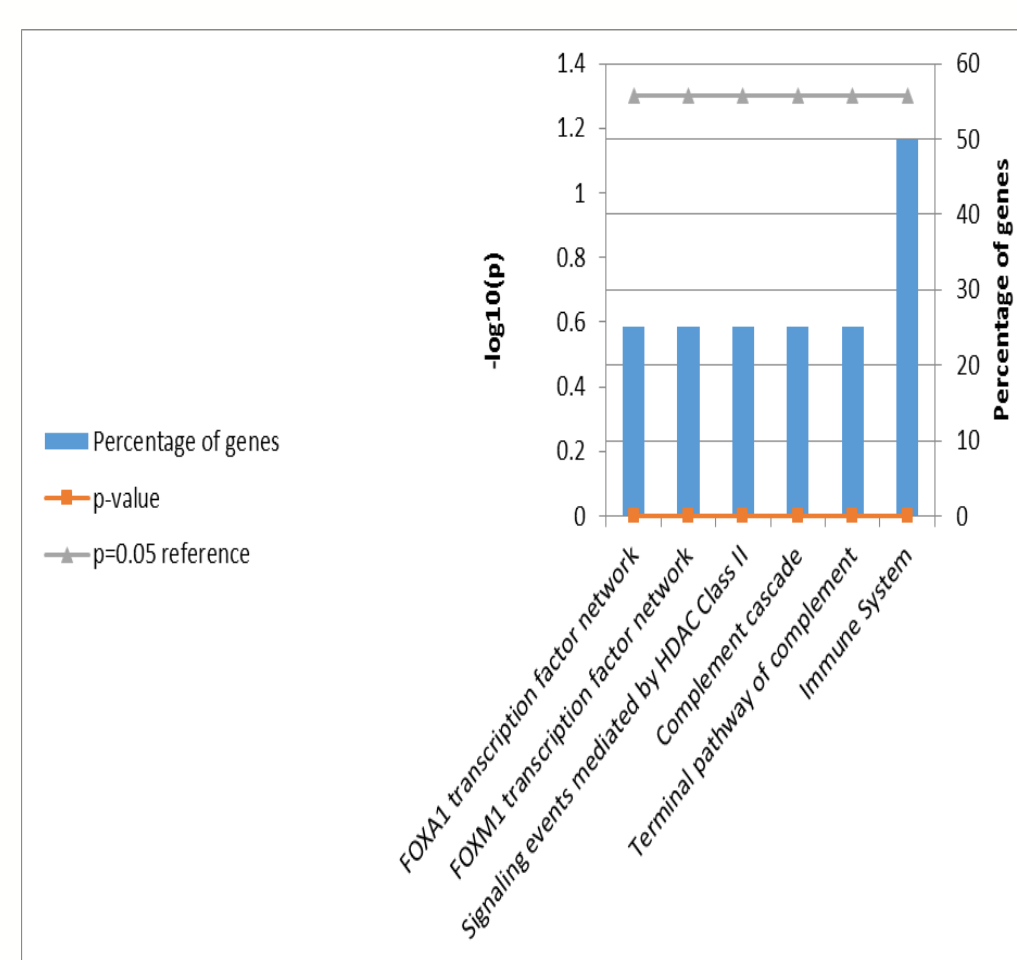
پروتئین هایی با کاهش بیان در شبکه PPI	پروتئین هایی با افزایش بیان در شبکه PPI
MAP2	PSMA7
SFN	ZGPAT
REXO2	C6
ITGA2	ESR1
METAP2	SLC17A2
CCL20	DAPK3
IGF2BP3	SORL1
	GPKOW



ژن هایی با بیان متفاوت در بیماران HBV و HCC ناشی از HBV



مسیرهای بیولوژیکی پروتئین هایی با افزایش بیان



مسیرهای بیولوژیکی پروتئین هایی با کاهش بیان

چکیده

ویروس هپاتیت (HBV) می تواند باعث بروز علائم بالینی مختلفی از جمله هپاتیت حاد، هپاتیت مزمن (CHB)، سیروز کبدی و کارسینوم سلول های کبدی (HCC) شود. بر اساس تحقیقات انجام شده، سرطان کبد سومین سرطان کشنده در سراسر جهان است که شایع ترین نوع آن HCC می باشد. عفونت ویروسی هپاتیت B یکی از مهمترین عوامل خطر برای ایجاد HCC معرفی شده است. به منظور شناسایی نشانگرهای زیستی موثر در پیشروی بیماری هپاتیت B به سمت HCC داده های GSE مرتبط با بیماران HCC ناشی از HBV و بیماران مبتلا به هپاتیت B مورد بررسی قرار گرفت. با استفاده از پروتئین های مشترک بین دو بیماری شبکه برهمکنشی پروتئین-پروتئین برای ژن هایی با افزایش و کاهش بیان به صورت مجزا ترسیم گردید و مسیرهای بیولوژیکی پروتئین های مهم شناسایی شد. در شبکه برهمکنشی پروتئین هایی که بیان آن ها افزایش یافته است، پروتئین SFN بیشترین درجه را دارد و مهمترین مسیر بیولوژیکی در این شبکه Signal Transduction می باشد. پروتئین ESR1 بیشترین درجه را در شبکه PPI پروتئین هایی با کاهش بیان دارد و مهمترین مسیر بیولوژیکی در این شبکه Immune System است.

کلمات کلیدی: هپاتیت B، کارسینوم سلول های کبدی (HCC)، شبکه برهمکنشی پروتئین-پروتئین (PPI) انسانی

بحث، نتیجه گیری و پیشنهادات

در این مطالعه پروتئین ها و مسیرهای بیولوژیکی مرتبط با دو بیماری شناسایی شدند؛ که در پیشروی بیماری هپاتیت B به سمت هیاتوسلولار کارسینوما نقش دارند. در شبکه برهمکنشی پروتئین هایی که بیان آن ها افزایش یافته است، پروتئین SFN (Stratifin) بیشترین درجه را دارد. SFN یک پروتئین آداپتور است و در طیف وسیعی از مسیرهای پیام رسان عمومی و تخصصی نقش دارد و به وسیله شناسایی موتیف فسفوسرین و فسفوترئونین تعداد زیادی از مولکول ها را به هم متصل می کند. مولکول هایی که به هم متصل می شوند به طور کلی فعالیت آن ها تغییر می کند. هنگامی که SFN به KRT17 متصل شود، سنتز پروتئین و رشد سلول های اپیتلیال را با تحریک مسیر Akt / mTOR تنظیم می کند. مهمترین مسیر بیولوژیکی در شبکه PPI پروتئین هایی با افزایش بیان، Signal Transduction می باشد که در این فرایند سیگنال شیمیایی یا فیزیکی از طریق یک سری از وقایع مولکولی انتقال می یابد، که معمولاً فسفوریلاسیون پروتئین کاتالیز شده توسط پروتئین کیناز است و در نهایت منجر به پاسخ سلولی می شود. پروتئین ESR1 (Estrogen receptor) بیشترین درجه را در شبکه PPI پروتئین هایی با کاهش بیان دارد. پروتئین ESR1 تنظیم بیان ژن یوکاریوت نقش دارد و بر تکثیر سلولی و تمایز در بافت های هدف تأثیر می گذارد. ESR1 در مسیر پیام رسان استروژن می باشد که این مسیر در نهایت سبب القا TGFA می شود که این پروتئین یک پلی پپتید میتوژنیک است که قادر به اتصال به گیرنده EGF / EGFR است و به صورت هم افزایی با TGFβ، تکثیر سلولی را افزایش می دهد. Immune System مهمترین مسیر بیولوژیکی در شبکه PPI پروتئین هایی با کاهش بیان است؛ که این مسیر یک سیستم دفاعی است که شامل بسیاری از ساختارهای بیولوژیکی و فرآیندهای موجود در ارگانیسم است که از بیماری محافظت می کند. اختلالات سیستم ایمنی بدن می تواند منجر به بیماری های خود ایمنی، بیماری های التهابی و سرطان شود. این پروتئین ها می توانند به عنوان نشانگرهای زیستی برای تحقیقات HCC ناشی از HBV در آینده به صورت آزمایشگاهی مورد مطالعه قرار گیرند و مسیرهای بیولوژیکی ناشی از آن ها بررسی شود.

مقدمه

۲۴۰ میلیون نفر در جهان به هپاتیت B مزمن مبتلا هستند و ۷۸۶۰۰۰ مرگ و میر در سال در اثر این بیماری اتفاق می افتد. درمان قطعی برای CHB وجود ندارد و درمان های فعلی نمی توانند ویروس را به طور موثری حذف کنند. در ایران ۸۰٪ موارد مبتلا به سرطان کبد دارای سابقه بیماری هپاتیت B می باشند. واکسیناسیون هپاتیت B نوزادان از سال ۱۳۷۲ در ایران صورت گرفت که قبل از آن شیوع هپاتیت B در ایران ۲-۵٪ بود و پس از واکسیناسیون این آمار به ۲٪ تقلیل یافته است. در سال ۱۳۹۷، ۱۴۰۰۰۰ نفر در ایران مبتلا به هپاتیت B بودند. کمتر از ۱/۳ بیماران با تشخیص HCC با روش های موجود درمان می شوند. بنابراین تشخیص HCC در مراحل اولیه برای بقای بیمار حیاتی، و شناسایی نشانگرهای زیستی برای تشخیص زودهنگام HCC یک ضرورت به شمار می آید. لذا این تحقیق با هدف بررسی و ارائه نشانگرهای زیستی جهت شناسایی پیشروی بیماری هپاتیت B به سمت کارسینوم سلول های کبدی با رویکرد زیست شناسی سامانه ای انجام شد.

مواد و روش ها

داده های بیانی مرتبط با بیماری HCC ناشی از HBV با استفاده از پایگاه داده GEO و داده های HBV- و HBV+ از نمونه های بافتی مورد بررسی قرار گرفت. بر این اساس یک مجموعه داده های بیانی HBV (GSE118295) و یک مجموعه داده های بیانی HCC ناشی از HBV (GSE121248) بررسی و جمع آوری شد. اگر یک ژن مقدار $0.05 < \text{LogFC} < 1.4$ و $P \text{ value} < 0.05$ | $\text{Log FC}| > 1.4$ این ژن دارای تفاوت بیانی است. ژن هایی با $\text{LogFC} < -1.4$ بیان آن ها افزایش یافته و ژن هایی با $\text{LogFC} > 1.4$ بیان آن ها کاهش یافته است. به منظور شناسایی مهم ترین نشانگرهای زیستی درگیر در بیماری HCC ناشی از HBV، برهمکنش پروتئین-پروتئین با در نظر گرفتن افزایش و کاهش بیان ژن ها به صورت مجزا از پایگاه های داده BioGrid، iRefindex، به دست آمد و یک شبکه برهمکنشی پروتئین-پروتئین با استفاده از نرم افزار Cytoscape 3.7.1 ترسیم گردید. با استفاده از داده های بیانی، شبکه برهمکنشی HCC-HBV رسم شد. درجه هر پروتئین در شبکه به عنوان تعداد پیوندهایی که یک پروتئین به دیگری دارد محاسبه شد و پروتئین هایی که درجه بالاتری دارند با استفاده از افزونه CentiScape در نرم افزار Cytoscape استخراج شدند با این فرض که پروتئین هایی با درجه بالا نقش کلیدی در این شبکه دارند و به عنوان پروتئین های hub شناسایی شدند. مسیرهای بیولوژیکی ژن هایی با بیان متفاوت با استفاده از نرم افزار Funrich 3.1.3 انجام شد و مسیرهای دارای مقادیر $P \text{ values} < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شدند.

منابع

- Fazli, Z. F. B., S. Fatemeh, A. Abdi, M. A. Pourhosseingholi, and H. Taghinejad. "Studying of liver cancer mortality and morbidity burden in Iran." *Sci J Ilam Univ Med Sci* 4, no. 20 (2012): 117-22.
- Gish, Robert G., Bruce D. Given, Ching-Lung Lai, Stephen A. Locarnini, Johnson YN Lau, David L. Lewis, and Thomas Schlupe. "Chronic hepatitis B: virology, natural history, current management and a glimpse at future opportunities." *Antiviral research* 121 (2015): 47-58.
- Moghadami, Mohsen, Nazanin Dadashpour, Ali Mohammad Mokhtari, Mostafa Ebrahimi, and Alireza Mirahmadizadeh. "The effectiveness of the national hepatitis B vaccination program 25 years after its introduction in Iran: a historical cohort study." *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 23, no. 6 (2019): 419-426.
- Nodeh, Mohammad Moeni, Arman Mosavat, Narges Valizadeh, Abolfazl Mahmood Zadeh, Abbas Boskabadi, Baratali Mashkani, Hamidreza Sima, and Houshang Rafatpanah. "Genotype characteristic and phylogenetic analysis of hepatitis B virus in northeast-Iran." *Infection, Genetics and Evolution* 59 (2018): 148-154.
- Pathan, Mohashin, Shivakumar Keerthikumar, Ching-Seng Ang, Lahiru Gangoda, Camelia YJ Quek, Nicholas A. Williamson, Dmitri Mouradov et al. "FunRich: An open access stand-alone functional enrichment and interaction network analysis tool." *Proteomics* 15, no. 15 (2015): 2597-2601.
- Ringelhan, Marc, and Ulrike Protzer. "Oncogenic potential of hepatitis B virus encoded proteins." *Current opinion in virology* 14 (2015): 109-115.
- Shannon, Paul, Andrew Markiel, Owen Ozier, Nitin S. Baliga, Jonathan T. Wang, Daniel Ramage, Nada Amin, Benno Schwikowski, and Trey Ideker. "Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks." *Genome research* 13, no. 11 (2003): 2498-2504.
- Sunbul, Mustafa. "Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance." *World journal of gastroenterology: WJG* 20, no. 18 (2014): 5427.
- Yin, Yonghua, Kai He, Bingting Wu, Min Xu, Lianming Du, Wei Liu, Pu Liao, Yu Liu, and Miao He. "A systematic genotype and subgenotype re-ranking of hepatitis B virus under a novel classification standard." *Heliyon* 5, no. 10 (2019): e02556.
- Zhu, Yi, Jiang Zhu, Cong Lu, Qishui Zhang, Wei Xie, Ping Sun, Xiaochuan Dong et al. "Identification of Protein Abundance Changes in Hepatocellular Carcinoma Tissues Using PCT-SWATH." *PROTEOMICS-Clinical Applications* 13, no. 1 (2019): 1700179.