REVIEW ARTICLE

Analysis of Gene Expression, Signaling Pathways, and Interaction Networks of Some Effective Genes in Patients with Asthma in Microarray Studies Using R Software

Saeed Pirmoradi

PhD in Biochemistry, Department of Biochemistry, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

(Received April 19, 2021 ; Accepted January 15, 2022)

Abstract

Background and purpose: Asthma is a chronic inflammatory disorder of the airways caused by a combination of complex environmental and genetic interactions. There is an incomplete understanding of this mechanism which affect both severity of the disease and how it responds to treatment. Different gene expressions are reported in patients with asthma and healthy controls.

Materials and methods: In this study, a common list of different genes expressed (DEG) was identified using bioinformatics methods. Three studies from microarray data that met the study's inclusion criteria were selected. These studies included 268 samples, consisting of 167 patients and 101 healthy people. These studies were analyzed, and then a meta-analysis was performed.

Results: Common genes that led to significant decrease or increase in gene expressions were identified and their biological, molecular, and cellular pathways were examined. In general, it was found that this set of genes can be involved in asthma and some pathways affecting the function of disease.

Conclusion: According to current findings, examining the objectives of efficacy and functional analysis of new genes effective in asthma and their protein products, and also investigating the role of interactions in asthma could help in taking appropriate treatment strategies to control asthma complications and injuries.

Keywords: asthma, gene expression, R software, gene interaction network

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32 (207): 109-124 (Persian).

* **Corresponding Author: Saeed Pirmoradi -** Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
(E-mail: pirmoradi150@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

مجلـــه دانـشـگاه عـلـــوم پـــزشـکـــی مـازنـــدران
دوره سی و دوم شماره 207 فروردین سال 1401 (124-109)

آنالیز بررسی بیان ژن و مسیرهای سیگنالینگ و شبکه های برهمکنش برخی ژن های موثر در بیماران آسم در مطالعات حاصل از مایکروارای با کمک نرم افزار R

سعید پیرمرادی

چکیده

سابقه و هدف: آسم یک بیماری رایج التهابی مزمن مجاری هوایی است و در اثر ترکیبی از تعاملات پیچیده محیطی و ژنتیکی ایجاد می‌شود که درک ناقصی از آن‌ها داریم. این عوامل شدت بیماری آسم و نیز نحوه پاسخ آن به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. بیان متفاوت ژن در بیماران مبتلا به آسم در مقابل گروه شاهد در چندین مطالعه گزارش شده است.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر در صدد شناسایی لیست مشترکی از ژن‌های متفاوت بیان شده (DEG) با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی بود. سه مطالعه از داده‌های مایکروارای (microarray)،که معیارهای ورود به سیستم تعریف شده دارند، شناسایی شد. این مطالعات در مجموع 268 نمونه را شامل می‌شدند که در آن‌ها، 167 فرد بیمار و 101 فرد دیگر سالم بودند. این مطالعات تجزیه و تحلیل شدند و سپس یک متاآنالیز بر روی آن‌ها انجام شد.

یافته‌ها: با شناسایی ژن‌های مشترک در مطالعات مختلف که دچار کاهش و یا افزایش بیان معنادار شده بودند، از آن‌ها در بررسی مسیرهای بیولوژیکی و مولکولی و سلولی استفاده شد که درکل، مشخص شد این مجموعه از ژن‌ها می‌توانند در آسم و برخی مسیرهای موثر در فرایند عملکردی این بیماری نقش داشته باشند.

استنتاج: براساس یافته‌های مطالعه حاضر، می‌توان با بررسی اهداف اثرگذاری و آنالیز عملکردی ژن‌های جدید موثر در بیماری آسم و محصولات پروتیینی آن‌ها و همچنین بررسی نقش درمسیرهای برهمکنشی بیماری آسم، راهکارهای درمانی مناسبی برای مهار عوارض و آسیب‌های بیماری آسم ارائه کرد.

واژه های کلیدی: آسم، بیان ژن، نرم افزار R، شبکه برهمکنش ژنی

مقدمه

آسم یک بیماری رایج التهابی مزمن مجاری هوایی است و در اثر ترکیبی از تعاملات پیچیده محیطی و ژنتیکی ایجاد می‌شود که درک ناقصی از آن‌ها در اختیار داریم(1) و این عوامل شدت و نیز نحوه پاسخ بیماری به درمان را تحت تأثیر قرار می‌دهند(2). اعتقاد بر این است که افزایش میزان آسم، به علت تغییر اپی ژنتیک عوامل ارثی و عوامل مربوط به توالی DNA و تغییر محیط زیست می‌باشد(3). در این بیماری افزایش انقباض‌پذیری عضله صاف اطراف راه‌های هوایی منجر به تنگی و علائم کلاسیک خس خس سینه می‌شود.

این تنگ شدن به‌طور معمول چه با درمان یا بدون آن برگشت‌پذیر است(4). بسیاری از عوامل محیطی از

مولف مسئول: سعید پیرمرادی - اهواز: دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده دامپزشکی
دکتری بیوشیمی، گروه بیوشیمی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
E-mail: pirmoradi150@gmail.com

تاریخ دریافت : 1400/1/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1400/4/15 تاریخ تصویب : 1400/10/25

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

جمله آلرژی‌زاها، آلودگی هوا و دیگر مواد شیمیایی زیست‌محیطی با ایجاد و تشدید آسم همراه هستند(5). آسم با قرارگرفتن شخص درمعرض آلرژی‌زاهای فضاهای داخلی ارتباط دارد(6)، که از جمله این آلرژی‌زاهای شایع فضاهای داخلی می‌توان کنه، گرد و غبار، سوسک، شوره بدن حیوانات و کپک را نام برد(۸،۷). همچنین برخی از عفونت‌های تنفسی ویروسی ناشی از برخی ویروس‌ها نظیرویروس سنسیشیال تنفسی و راینوویروس ممکن است خطر ایجاد آسم را حتی در سنین پایین افزایش دهند(9). سابقه خانوادگی نیز یکی از عوامل خطرآفرین در آسم است زیرا ژن‌های مختلفی در آن دخیل هستند. تا پایان سال 2005، 25 ژن مربوط به آسم در شش جمعیت مجزا یا بیش تر شناسایی شد، از جمله این ژن‌ها IL4R،LTC4S،PINK5 S ،CTLA-4،IL10،GSTM1 و ADAM33 می‌باشند. بسیاری از این ژن‌ها به سیستم ایمنی یا کاهش التهاب مربوط هستند(10،11). سه‌گانه اگزمای آتوپیک، رینیت آلرژیک و آسم به عوامل آتوپی موسوم می‌باشند. تأثیرگذارترین عامل خطرآفرین جهت ابتلا به آسم داشتن سابقه بیماری‌های آتوپیک است. آسم با اگزما یا تب یونجه و همچنین سندروم چرگ اشتراوس (یک نوع بیماری خود ایمنی)، واسکولیت و انواع خاصی از کهیر ارتباط دارد(12،13). در مطالعاتی دیگر مشخص شد که بین چاقی و خطر ابتلا به آسم به‌خاطر کاهش عملکرد تنفسی به‌علت تجمع چربی و این واقعیت که بافت چربی منجر به وضعیت مستعد ابتلا به التهاب می‌شود، همبستگی وجود دارد(14،15). شواهد مختلف نیز نشان می‌دهد که بافت اپیتلیوم راه هوایی از طریق گیرنده‌های تشخیص الگو و سیتوکین‌های ترشح شده از اپیتلیوم مجاری هوایی نقش مهمی در شروع التهاب آلرژیک ایفا می‌کنند(16). نتایج حاصل ازمطالعات ارتباط گسترده ژنوم (GWAS) حاکی از بیان برخی ژن‌ها توسط اپیتلیوم مجاری هوایی، مانند IL33 و TSLP است(17). آلرژن‌های حاوی پروتئین، یکپارچگی سد اپیتلیال را مختل می‌کنند و شواهدی از کاهش عملکرد سدهای اپیتلیالی در بیماران مبتلا به آسم نیز وجود دارد(18). مشخصه بارز آسم ترشح بیش از حد مخاط در اثر تغییر در عملکرد و فعالیت سلول‌های ترشحی در مجاری هوایی و غدد زیر مخاطی می‌باشد(19). مطالعات بر روی ترانسکریپتوم اپیتلیوم مجاری هوایی، تصویری از وضعیت این بافت را پس از شروع بیماری به ما می‌دهد به‌طوری که در یک مطالعه Woodruff و همکاران(20) برای اولین بار در مورد شناسایی 22 ژن که به طور متفاوتی بین موارد آسم و کنترل بیان شده است گزارشاتی ارائه کردند. این گروه بعداً نشان دادند که بیان سه ژن (POSTN، CLCA1 و SERPINB1) در سلول‌های Th2-high نسبت به زیرگروه Th2-Low در بیماران آسمی در پاسخ به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی متفاوت بود(21). مطالعات دیگر همچنین نشان داده‌اند که تغییرات در بیان ژن‌ها بواسطه تغییر در متیلوم اپیتلیال(22،21) صورت می‌گیرد و مجموعه‌های ژنی مجزایی با تشدید آسم در ارتباط هستند(24،23).

در مطالعاتی دیگر از ارتباط مسیرهای TGF-β-SMAD4 با بیماری آسم نامبرده شده است(26،25). بر مبنای این سری مطالعات، به‌طورکلی مشخص شد که اپیتلیوم راه هوایی نه تنها ممکن است درگیر در پاتوژنز بیماری باشد، بلکه می‌تواند اطلاعاتی در مورد وضعیت بیماری (یعنی تشدید) و پاسخ درمانی ارائه دهد. در حالی که این مطالعات جدیدتر به درک ما در مورد پاسخ‌های اپیتلیال در آسم کمک کرده است، اما هنوز هیچ اجماعی وجود ندارد که ژن‌ها و مسیرهای مرتبط با آن‌ها به چه میزان در آسم تحت تأثیر می‌گذارند. لذا هدف از مطالعه حاضر این است که با آنالیز مجموعه‌ای از داده‌های تغییرات بیان ژنی حاصل از چندین مطالعه مایکروارای (microarray studies)، متوجه شویم که کدام دسته از ژن‌ها در موارد مبتلا به آسم در مقایسه با گروه شاهد نقش‌های مهم تنظیمی دارند، تا آن‌ها را پس از شناسایی و جداسازی عملکرد، با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیکی مورد تجزیه و تحلیل قرار دهیم.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

مواد و روش ها

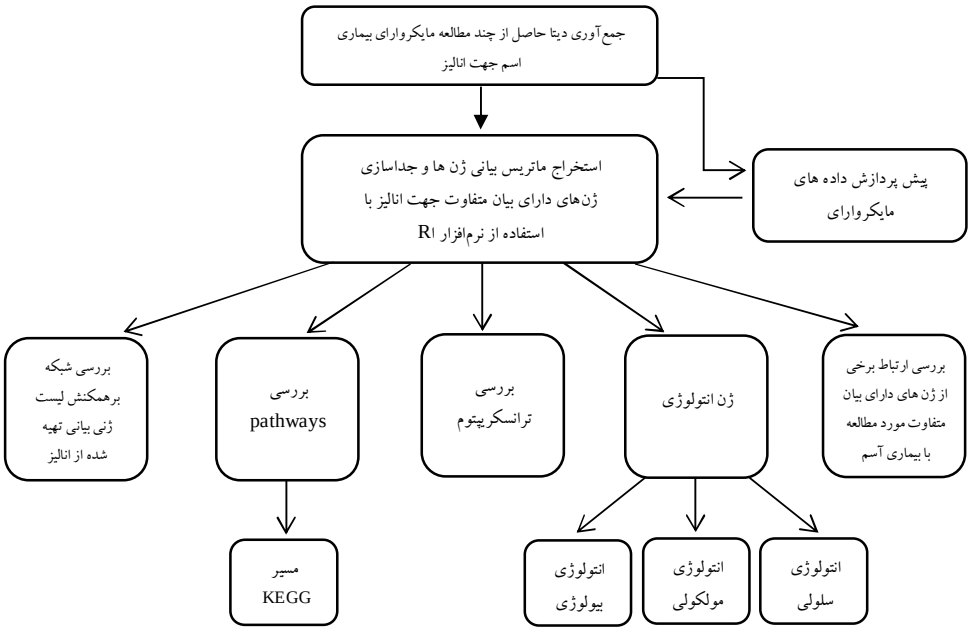
در این مرحله پس از انتخاب فایل‌های خام دیتاهای مطالعات انجام شده، مایکروارای مناسب بیماری آسم از طریق دیتا بیس NCBI و بخش GEO، طبق الگوی طراحی شده در فلوچارت شماره 1 آنالیز شد و استخراج نتایج آنالیزها و تحلیل آن‌ها انجام گرفت.

جمع آوری دیتا جهت فراتحلیل

با جستجو در پایگاه داده ncbi و از بخش Geo dataset با کلید واژه بیماری آسم در انسان به تعداد زیادی از داده‌های مایکروارای در مورد بررسی فرایند بیان داده‌های ژنی در این بیماری دسترسی حاصل شد. سپس با بررسی تعدادی از آن‌ها، در انتها داده‌های خام سه مورد، که حاوی دیتاهای مورد نظر مطالعه حاضر بودند، دانلود و تهیه شد و دیتای مورد نظر و مناسب که از چیپ افیمتریکس با پلتفورم GPL570 بود، انتخاب و برای فرایند متاآنالیز استفاده شد. در این مطالعه از نمونه‌های بیماران مبتلا به آسم همراه با نمونه‌های کنترل فاقد بیماری، برای فرایند فراتحلیل استفاده شد و در مجموع 268 نمونه را شامل می‌شدند که 167 فرد بیمار و 101 فرد دیگر سالم بودند(25). در کل هدف از این مطالعه، بررسی پیشرفت‌های بیوتکنولوژی در پروفایل ژن در بیماری آسم، با تمرکز بر توسعه پلتفرمی تجربی و کشف ژن‌هایی در رابطه با طرح‌ها و نتایج مطالعات مختلف به منظور درک چگونگی بهره‌برداری از آن‌ها در بهبود تشخیص و مدیریت بالینی بیماری آسم است.

پیش پردازش داده های مایکروارای

در این مرحله پس از تهیه داده‌های خام مربوط به مایکروارای‌های مورد بررسی به نام‌های GSE41861، GSE64913 و GSE41863 ابتدا به فرایند نرمالیزه شدن(26) آن‌ها با نرم افزار R و با کمک پکیج‌هایی مانند Limma، GEOquery، ggplot2 و Biobase پرداخته شد و در ادامه پس ازبررسی صحت نرمال بودن آن‌ها ماتریس بیانی از ژن‌های آن‌ها با استفاده از دستورات پکیج Limma تهیه شد(۲۸،۲۷).



فلوچارت شماره 1: نمودار جریان کار روش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

استخراج ماتریس بیانی ژن‌ها

در این مرحله از کار با استفاده از نرم‌افزار R و پکیج‌های Limma و GEOquery و Biobase ژن‌هایی با Adj.P<0/05 و 1.5<LogFC<-1.5+ جداسازی شدند (۳۰،۲۹). برای محاسبه بیان متفاوت هر ژن در مجموعه داده‌های ریزآرایه که در مطالعه حاضر است، از مدل خطی زیست سنجشگر (Limma) جهت تحلیل ریزآرایه استفاده گردید.

Limm از نظر قدرت آماری، میزان زمان اجرا و سهولت استفاده بهترین عملکرد را دارد(۳۲،۳۱) و در مراحل بعد از ژن‌های دارای بیان متفاوت جدا شده جهت فرایندهای انتولوژی ژنی (ontologies Gene) و pathways ناشی از اثرات بیانی آن‌ها استفاده شد(31). در ادامه با استفاده از نرم‌افزارهای بیوانفورماتیکی از داده‌های بیانی ژنی یک نمودار veen plote ترسیم شد تا ازین طریق بتوان ژن‌های مشترک دارای بیان متفاوت که در نمونه‌ها بیانشان به‌طور قابل توجهی کم و زیاد شده مشخص گردند و با جداسازی آن‌ها از بقیه ژنوم جهت فرایند انتولوژی ژنی و بررسی pathway استفاده شوند (نمودار شماره 1).

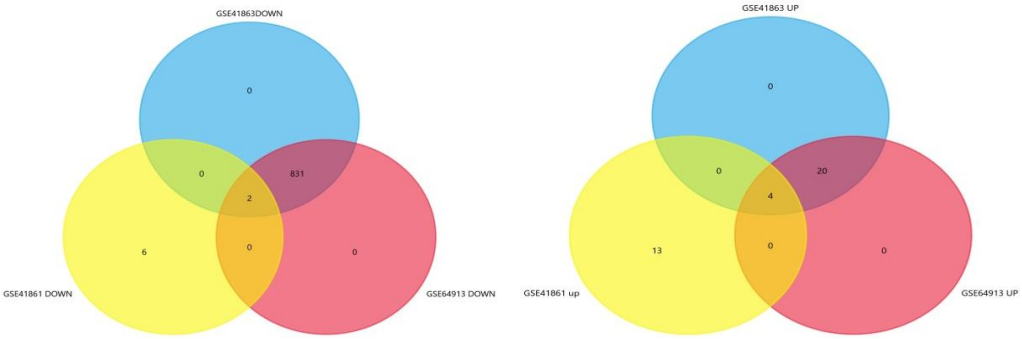
بررسی ارتباط برخی از ژن های دارای بیان متفاوت مورد مطالعه با بیماری آسم

همچنین در ادامه بررسی‌ها در دیتابیس enrichr به‌طور مشخص ارتباط برخی از ژن‌های دارای بیان بالا جدا شده از چند مطالعه مایکروارای که بررسی شدند، ارتباط برخی از این دسته ژن‌ها مانند (IL1RN، POSTN، CXCR2، CXCL14، SERPIN5B، FKBP5، ITLN1، MS4A2، GATA2، CALCA1) با بیماری آسم به‌طور قابل توجهی مشخص شد.

با مقایسه این گروه ژنی و ژن‌های مشترک که در مرحله قبل از دسته ژن‌های دارای افزایش یا کاهش متفاوت بیان به دست آمده بود (CEACAM5، POSTN، SERPIN5B، GRP، SCGB3A، CALCA1) چند ژن در بین هر دوگروه مشترک بودند(POSTN، SERPIN5B، CALCA1) که به نظر می‌رسد نقش مهمی در پاتوژنز آسم داشته باشند، بدین خاطر در ادامه بیش‌تر به بررسی آن‌ها می‌پردازیم تا متوجه شویم در چه مسیرهای سیگنالینگی درگیر و نتایج انتولوژی آن‌ها به چه صورت می‌باشد، تا شاید با شناخت بیش‌تر نحوه عملکرد آن‌ها بتوان فرایندهای درمانی مطلوب‌تری برای درمان آسم بر مبنای آن‌ها طراحی کرد (نمودار شماره 2).

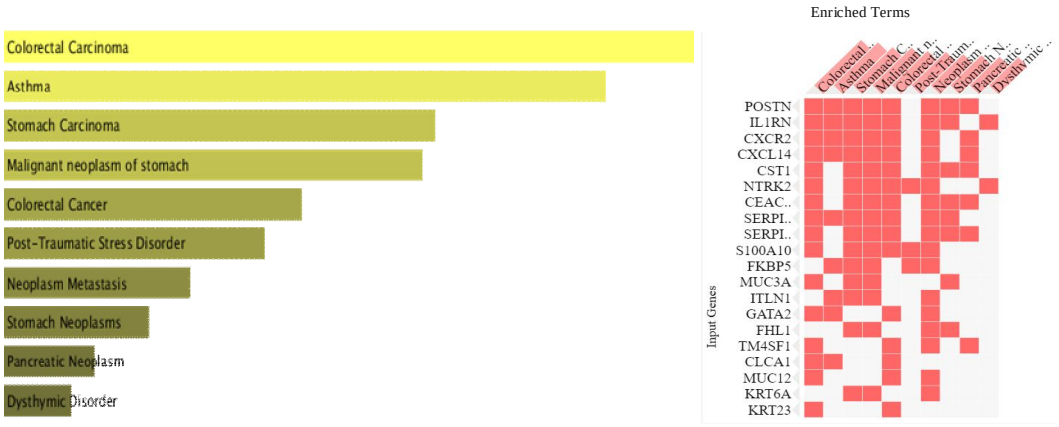
بررسی همبستگی ژن‌های دارای بیان متفاوت در همه بافت‌ها

ژن‌های دارای بیان معنادار جدا شده دارای افزایش و کاهش بیان در موارد مورد مطالعه در دیگر بافت‌ها نیز بیان می‌شوند و بیان آن‌ها در هر بافتی بر دیگر بافت‌ها دارای اثر و ارتباط با هم می‌باشند که در نمودار هیت‌مپ زیر میزان همبستگی بیانی این دسته ژن‌های مشترک مورد بررسی ما، در بافت‌های مختلف از لحاظ میزان کوریلیشن با همدیگر مشخص شده است (نمودار شماره3).

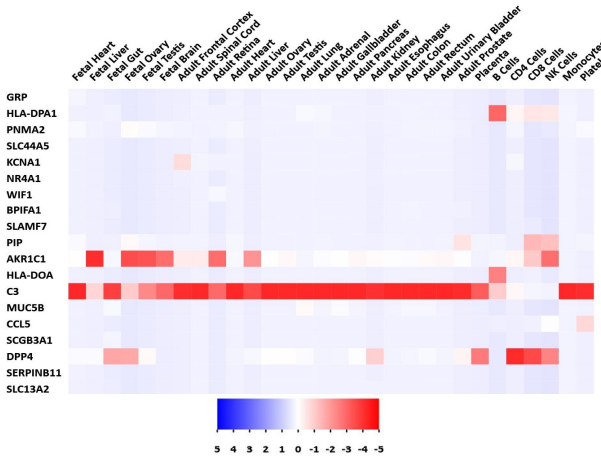


نمودار شماره 1: نمودار veen از سه مطالعه مایکروارای و پیدا کردن ژن های مشترک دارای بیان متفاوت بالا و پایین

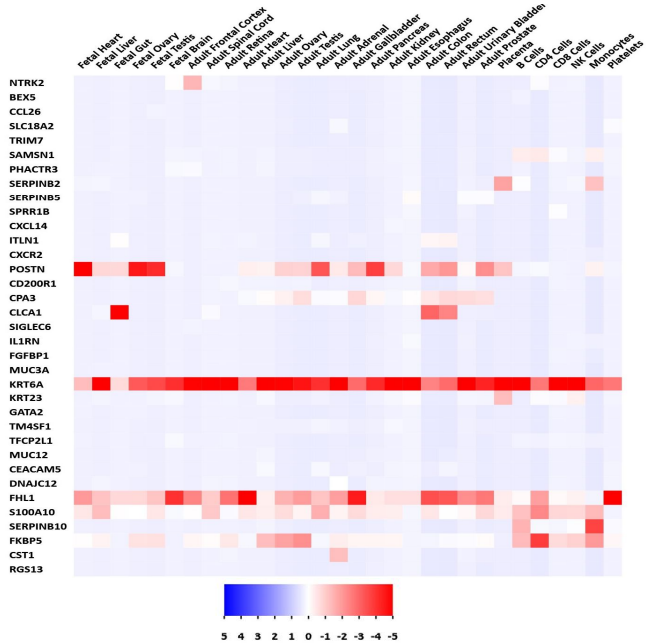
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]



نمودار شماره 2: بررسی همبستگی و ارتباط ژن‌های دارای بیان متفاوت با بیماری‌های مختلف توسط سرور Enreachr



الف: هیت مپ ژن های دارای افزایش بیان



ب: هیت مپ ژن های دارای کاهش بیان

نمودار شماره 3: نمودار هیت مپ ژن های موثر جداسازی شده در بیماران آسم و بررسی کوریلیشن آن ها در بافت های مختلف با هم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

تحلیل ژن ontologies و pathways

لیست ژن‌های مشترک بیانی جداسازی شده در مراحل قبلی فراتحلیل که با کمک نرم‌افزار R، دارای بیان متفاوت قابل ملاحظه‌ای در بین همه نمونه‌های بیمار و کنترل و به‌صورت مشترک بودند و نیز ژن‌هایی‌که درگیری بیش‌تری در فرایند آسم داشتند را جدا کرده و با هم وارد پایگاه داده Enrichr جهت تحلیل‌های انتولوژی شدند و بعد از مقایسه با لیست‌های ژنی طبقه‌بندی شده در این پایگاه‌های داده به بررسی انتولوژی آن‌ها در سه مسیر اصلی انتولوژی بیولوژیکی، انتولوژی سلولی و انتولوژی مولکولی پرداخته شد، که علاوه بر این پایگاه داده از برخی نرم‌افزارها و پایگاه داده‌های دیگر در راستای فرایندهای انتولوژی نیز استفاده گردید. همچنین در همین پایگاه داده لیست ژنی تهیه شده از بیان معنی‌دار را درpathways های مختلف از جمله KEGG pathways که نسبت به بقیه مسیر معتبرتری است وارد کرده و مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته شد(33).

ژن انتولوژی

ژن‌هایی که پس از انجام فراتحلیل به‌صورت معنادار دارای تفاوت بیان متفاوت معنادار بودند را به‌صورت یک لیست ژنی وارد پایگاه داده Enrichr شد، تا با مقایسه بررسی انتولوژی آن‌ها با لیست ژن‌های طبقه‌بندی شده درون این پایگاه داده بتوان یک دید کامل‌تر از فرایند عملکردی آن‌ها بدست آورد(34). به‌طور کلی انتولوژی در بعد بیولوژیکی، سلولی و مولکولی ژن‌های دارای بیان متفاوتی را که از داده‌های خود به‌دست آمده است را مورد بررسی قرار می‌دهد(35).

فرایند ژن انتولوژی بیولوژیکی

با انجام فرایند انتولوژی و مشاهده نتایج حاصل از آن در بعد بیولوژیکی نتایج حاصل از بررسی لیست ژن‌های دارای بیان بالا و پایین متفاوت در این فراتحلیل بیانگر نقش بیولوژیکی ژن‌های دارای بیان بالا مشترک هر سه مطالعه با فرایندهای هومئوستازیکی و انتقالات مزانشیمای اپیتلیالی و فرایندهای چسبندگی که با کادهرین‌ها در ارتباطند، مرتبط بودند. هم‌چنین ژن‌های جدا شده دارای بیان پایین با فرایندهای سیگنال ترانسداکشن و متابولیسمی به‌خصوص مرتبط با انرژی و نیز در ارتباط با یکسری گیرنده‌ها هسته‌ای و لیگاندهای پپتیدی نیز فرایندهای ایمونولوژیکی و ارتباطات سلولی اثرگذار می‌باشند که همگی آن‌ها هر کدام به در مسیرهایی خاص با عوارض بیماری آسم در ارتباط می‌باشند (نمودار شماره 4).

فرایند ژن انتولوژی سلولی

با انجام فرایند انتولوژی و مشاهده نتایج حاصل از آن در بعد سلولی نتایج حاصله بررسی لیست ژن های دارای بیان بالا و پایین متفاوت در فراتحلیل، بیانگر نقش سلولی ژن‌های دارای بیان بالا در ارتباط با فرایندهای مربوط به فرایندهای اگزوزومی و فضاهای خارج سلولی می‌باشد و ژن‌های دارای بیان پایین نیز در مسیر بخش‌هایی مانند اگزوزوم و هسته و سیتوپلاسم و لیزوزمی بیش‌تر درگیر می‌باشند و با درصد معنی‌داری بالاتری نسبت به بقیه فرایندها بودند (نمودار شماره 5).

فرایند ژن انتولوژی مولکولی

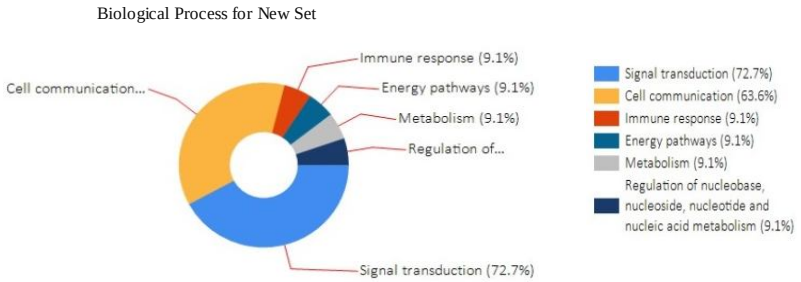
با انجام فرایند انتولوژی و مشاهده نتایج حاصل از آن در بعد مولکولی نتایج حاصله بررسی لیست ژن‌های دارای بیان متفاوت بالا و پایین در این فراتحلیل بیانگر نقش مولکولی برخی از ژن‌ها دارای بیان بالا در ارتباط با فرایندهای مربوط به فعالیت فرایندهای انتقالی پروتئینی و چسبندگی‌های سلولی می‌باشند و ژن‌های دارای بیان پایین بیش‌تر درگیر در فرایند عملکردی سایتوکاین‌ها و شیمیوکاین‌ها می‌باشند که دارای درصد معنی‌داری بالاتری نسبت به بقیه فرایندها بودند (نمودار شماره 6).

بررسی pathways

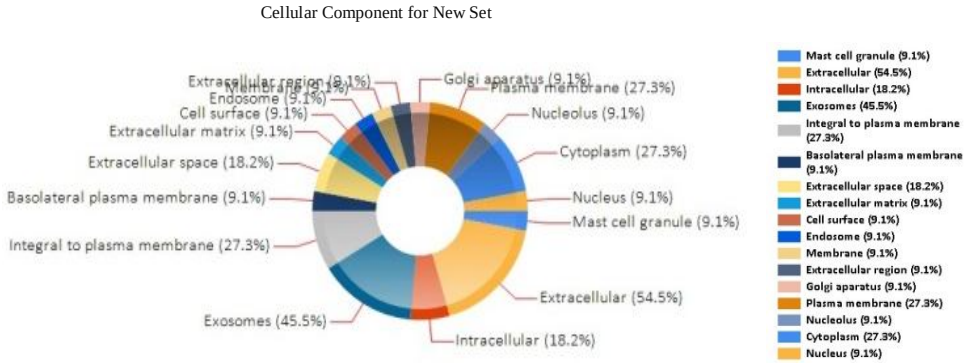
در pathwayes، مسیرهای سیگنالیگ مربوط به لیست ژنی مورد مطالعه ما با لیست‌های موجود در این پایگاه داده در مسیرهای pathwayes مختلف مورد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

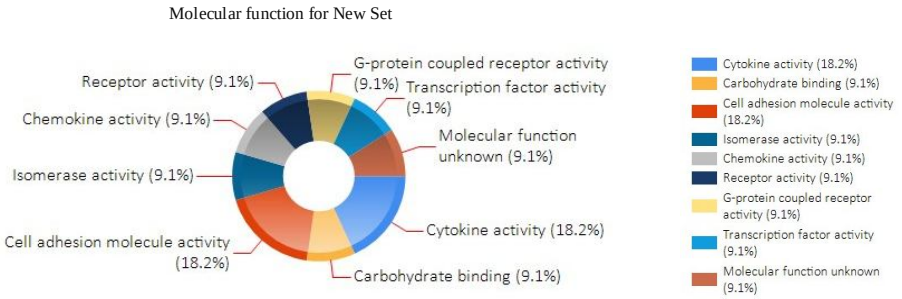
بررسی قرار می‌گیرد و مسیرهایی که دارای ارتباط معنی‌دار بالاتری هستند را برای ما تعیین می‌کنند. مسیر KEGG مهم‌ترین و معتبرترین مسیر pathways در بررسی داده‌های ژنی می‌باشد. با انجام بررسی فرایند pathways در مسیر KEGG و مشاهده نتایج حاصله بررسی لیست ژن‌های دارای بیان متفاوت در فراتحلیل بیانگر نقش برخی از آن‌ها در ارتباط با آسم و فرایندهای مربوط به فرایندهای مربوط به مسیر سیگنالینگ فسفولیپاز D و همچنین برهمکنش‌های سایتوکاینی و مسیرهای سیگنالینگ وابسته به ترکیبات شیمیایی و مسیرهای وابسته به عفونت هلیکوباکتر پیلوری و مسیرهای سیگنالینگی اسفنگوزینی و استروژنی می‌باشد که دارای درصد معنی‌داری بالاتری نسبت به بقیه بودند که تقریباً در راستای تایید همان مسیرهای انتولوژی قرار داشتند (جدول شماره 1).



نمودار شماره 4: بررسی انتولوژی بیولوژیکی ژن‌های دارای بیان متفاوت و موثر در بیماری آسم مورد مطالعه



نمودار شماره 5: بررسی انتولوژی بیولوژیکی ژن های دارای بیان متفاوت و موثر در بیماری آسم مورد مطالعه



نمودار شماره 6: بررسی انتولوژی مولکولی ژنهای دارای بیان متفاوت و موثر در بیماری آسم مورد مطالعه

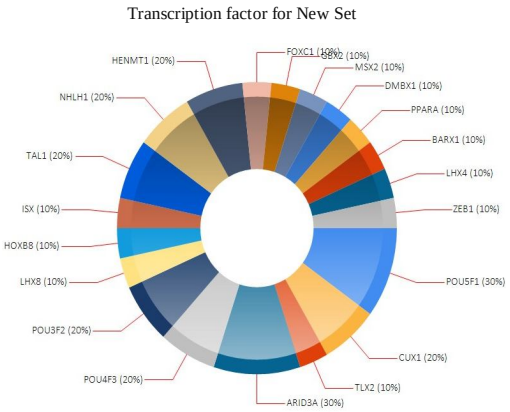
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

جدول شماره 1: بررسی عوامل موثر در مسیر (KEGG 2019 Human) از طریق ژنهای موثر در بیماری آسم

Index	Name	سطح معنی داری	Adjusted p-value	Odds Ratio	Combined score
1	Asthma	0/01540	1/000	64/52	269/27
2	Phospholipase D signaling pathway	0/002354	0/3625	27/03	163/56
3	Cytokine-cytokine receptor interaction	0/0003495	0/1076	20/41	162/43
4	Chemokine signaling pathway	0/003842	0/3945	21/05	117/09
5	Fc epsilon RI signaling pathway	0/03349	1/000	29/41	99/90
6	Epithelial cell signaling in Helicobacter pylori infection	0/03349	1/000	29/41	99/90
7	Sphingolipid signaling pathway	0/05794	1/000	16/81	47/87
8	Estrogen signaling pathway	0/06644	1/000	14/60	39/58
9	Human cytomegalovirus infection	0/1070	1/000	8/89	19/87
10	Endocytosis	0/1155	1/000	8/20	17/69

بررسی ترانسکریپتوم

نکته مهم دیگر در این کار تحقیقاتی این بود که بسیاری از ژن‌های دارای بیان متفاوت مورد بررسی، فرایند عملکردی خود را به‌واسطه برهمکنش با یکسری ژن یا فاکتورهای مولکولی دیگر انجام می دهند که هر فاکتور خود می‌تواند در یک مسیر مولکولی یا زیستی در بدن اشخاص مورد مطالعه درگیر باشد. مهمترین فاکتور درگیر با ژن‌های مشترک دارای بیان بالا POU2F1 است که در ارتباط با فعالیت ایمونوگلوبین‌ها به‌عنوان یک فاکتور رونویسی عمل می کند و مهم‌ترین فاکتورهای درگیر با ژن‌های مشترک دارای بیان پایین ATF1، PLAU، OTX1، P1TX1، ATF3، ZEB1 و HOXB8 می‌باشند. همچنین فاکتورهای NKX2-8، IRF7 و PAX6 نیز دارای ارتباط بالایی با ژن‌های درگیر در بیماری آسم هستند (نمودار شماره 7).



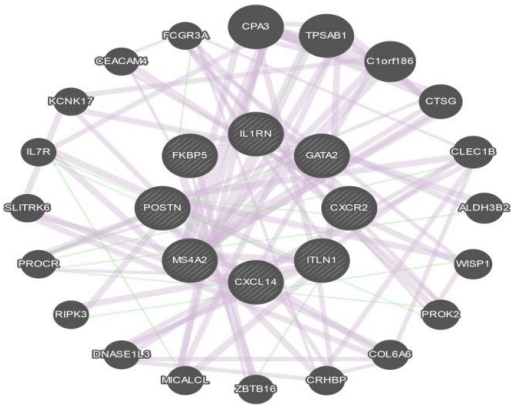
نمودار شماره 7: بررسی برهمکنش ژن‌های دارای بیان متفاوت و موثر در بیماری آسم مورد مطالعه با ترانسکریپت فاکتورهای مختلف

بررسی شبکه برهمکنش لیست ژنی بیانی تهیه شده از فراتحلیل

در بررسی فرایند شبکه بر همکنش ژن‌های مشترک در GSEهای مورد مطالعه ژن‌هایی که دچار افزایش بیان شده اند (GRP,SCGB3A1) و ژن هایی که دچار کاهش بیان زیادتری نسبت به بقیه شده‌اند (CALCA1، CEACAM5، POSTN و SERPIN5B) و نیز برخی ژن‌های دارای بیان بالا واثرات بسیار مهم وموثر در سیگنالینگ بیماری آسم مانند (IL1RN، POSTN، CXCR2، CXCL14، SERPIN، FKBP5، ITLN1، MS4A2، GATA2 و CALCA1) نسبت بقیه دارای برهمکنش بیش‌تری با دیگر ژن‌ها بودند که این احتمال مهم و موثر بودن این ژن‌ها را در فرایندهای سیگنالینگ و مسیرهای بیانی در ارتباط با دیگر ژن‌ها می‌دهد که نیاز به بررسی عملکرد بیش‌تر این ژن‌ها را می‌رساند. پس از آن‌که ژن‌های مشترک دارای افزایش و کاهش بیان، بین دسته‌های ژنی در مطالعات مختلف مورد بررسی را جدا کردیم از آن‌ها جهت ترسیم شبکه و بررسی شبکه برهمکنش با ژن‌های دیگر از دیتابیس‌های مختلف استفاده کردیم و شبکه ایاز این برهمکنش‌ها را ترسیم کردیم که در این شبکه هر کدام از ژن‌های مورد مطالعه ما علاوه بر برهمکنش با همدیگر با یکسری ژن‌های دیگر ارتباط برقرار کردند. بدین‌گونه که در بین ژن‌های افزایش بیان یافته ژن GRP، GATA2، CXCR2، MS4A2، FKBP5 و CEACAM5 از همه مهم‌تر و نسبت به بقیه ارتباطات بیش تری برقرار کرده بود که از جمله آن‌ها با ژن‌هایی که در فرایند عملکردی هورمون

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

گلوکاگون و تنظیم عملکرد انقباضی عضلات صاف روده و ژن‌های درگیر درفرایند فعالسازی لنفوسیت T برهمکنش داشتند. ژن دیگر از این گروه SCGB3A1 بود که که با ژن‌های درگیر در فرایندهایی مانند رسپتورهای ماکروفاژی و ایمنی ذاتی و همچنین فاکتورهای اتصالی به ایمونوگلوبین و فاکتورهای درگیر در ساختار کلاژنی برهمکنش داشتند که در مجموع بیانگر نقش ژن‌های دارای بیان بالا در مسیرهای ایمونولوژیکی می‌باشند که این در راستای عوارض بیماری آسم می‌باشد. اما ژن‌های مشترک دارای بیان پایین متفاوت مهم‌ترین‌شان CALCA1 است که با هیستامین و IL13,IL9 و TNF در مجاری تنفسی و موکوزاپیتلیالی ناحیه تنفسی در ارتباط می باشد. دیگر ژن‌های این گروه در ارتباط با ژن‌های درگیر در عملکرد کانال‌های یونی نورون‌ها و عملکرد کلسیم کالمودولین در عضلات و سرطان ریه، متابولیسم پروتیین و گلیکوپروتئین‌های سطحی و آپوپتوز و آنژیوژنز و همچنین در فرایندهای چسبندگی سلولی و مهاجرت و ماتریس خارج سلولی در ارتباط بودند، که همگی آن‌ها در راستای تایید عوارض مربوط به بیماری آسم می‌باشند. همچنین این ژن با مسیرهای سیگنالینگ Notch، p53 و فرایندهای مهار تکثیر سلولی و آپوپتوز در ارتباط می‌باشد که در راستای تایید برخی نتایج انتولوژی است (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: شبکه برهمکنشPPI: پروتئین های مورد مطالعه حاصل از بیان متفاوت در بیماران آسمی با دیگر ژن ها

بحث

امروزه با پیشرفت‌های تکنولوژی در فرایندهای بیوانفوراتیکی اجازه دسترسی به محققین برای مطالعه هزاران ژن همزمان در پاتوژن‌های مختلف فراهم شده است. برهمین اساس و با استفاده از برخی از این ابزارهای بیوانفورماتیکی، ما در این کار ازسه مطالعه مایکروارای توانستیم به تعداد زیادی از ژن‌های کدکننده پروتئین (بالای 20 هزار ژن) موجود در ژنوم انسان که به‌طور مداوم در اپیتلیوم راه‌های هوایی بیماران آسم درگیر و دارای اثرات مهمی در پاتوژنز و مسیرهای سیگنالینگ عوامل درگیر این بیماری می‌باشند، دست پیدا کنیم، که قبلا درهیچ مطالعه دیگری مشخص نشده بودند و در اینجا قصد داریم با معرفی آن‌ها قدری بیش‌تر به آن‌ها بپردازیم. اولین مورد IL1R1 است، این ژن گیرنده اینترلوکین 1، نوع I(IL1R1) که به عنوان CD121a نیز شناخته می‌شود، یک گیرنده اینترلوکین است که یک واسطه مهم درگیر در بسیاری از پاسخ‌های ایمنی و التهابی ناشی از سایتوکاین است(36). ژن دیگر FKBP5 است، که آن نیز پروتئینی کدگذاری می کند که عضو خانواده پروتئین ایمونوفیلین است،که در سیستم ایمنی و فرآیندهای اساسی سلولی شامل تاشدن صحیح پروتئین و انتقال آن نقش دارند. این پروتئین رمزگذاری شده ایزومراز سیس ترانس پرولیل است که به سرکوب‌کننده‌های سیستم ایمنی FK506 و راپامایسین متصل می‌شود. همچنین با عملکرد هورمون‌های کمپلکس گیرنده کورتیکوئید بالغ (به عنوان مثال پروژسترون، گلوکوکورتیکوئید، کمپلکس‌های گیرنده کانی- کورتیکوئید) به همراه پروتئین شوک حرارتی 90 کیلو دالتونی و پروتئین P23 تعامل دارد که بیانگر نقش مهمی در مسیرهای سیگنالیگی mTor می‌باشد که با نتایج و فرایندهای التهابی و نتایج انتولوژی مولکولی و بیولوژیکی و سلولی مرتبط با آسم بدست آمده سازگاری دارد. GATA2 یک فاکتور رونویسی است و به‌عنوان یک پروتئین هسته‌ای بیان دیگر ژن‌ها را تنظیم می کند(37). این ژن بسیاری از ژن‌های مهم را

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

برای رشد جنین، خود نوسازی، نگهداری و عملکرد خون‌سازی، تشکیل سیستم لنفاتیک و سایر سلول‌های بنیادی مهم سازنده بافت را تنظیم می‌کند(38). کاهش سطح سلولی GATA2 ایجاد طیف گسترده‌ای از بیماری‌های خون‌شناختی، ایمونولوژیکی، لنفاوی و یا سایر اختلالات خانوادگی را به‌دنبال دارد. GATA2 در تولید و تحریک اینترلوکین 1 بتا و CXCL2 که به طور غیرمستقیم برای شبیه سازی بیان GATA2 عمل می‌کنند نقش دارد و طی خودتنظیمی منفی، فاکتور رونویسی GATA2 باعث فعال شدن گیرنده همراه پروتئین G، GPR65 می‌شود این بیان ژن GATA2 را سرکوب می‌کند(39). ژن GATA2 انسان در سلول‌های مغز استخوان هماتولوژیکی در سلول‌های بنیادی و مراحل بعدی سلول‌های پیش سازنده رشد بیان شده است و افزایش و یا کاهش در تنظیم بیان این ژن تجدید در فرایند بقاء و پیشرفت این سلول‌های نابالغ به سمت فرم‌های بالغ نهایی آن‌ها یعنی گلبول‌های قرمز، انواع خاصی از لنفوسیت‌ها (سلول‌های B، سلول‌های NK و سلول‌های T کمک‌کننده)، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها، پلاکت‌ها ، سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بسیار موثر می‌باشد که همگی در فرایندهای ایمونولوژیکی نقش بسزایی دارند(42-40). نقشش در سیستم لنفاوی و نیز ارتباط نزدیکش با فرایندهای ایمونولوژیکی و خونی را اثبات می‌کند که عملکردش هم راستا با نتایج انتولوژی و مسیرهای مرتبط با بیماری آسم می‌باشد. ژن دیگر پریوستین (POSTN)، یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی است که با انتقال اپیتلیال مزانشیمی در سرطان و تمایز مزانشیم در قلب همراه است(43). در بسیاری از سرطان‌ها، پریوستین از طریق اینتگرین‌ها مسیرهای سیگنالینگ Akt/PKB و واسطه FAK را در سلول‌های سرطانی فعال می‌کند. این منجر به افزایش بقای سلول، تهاجم، آنژیوژنز، متاستاز و انتقال اپیتلیال مزانشیمی می‌شود(44). این ژن در ترمیم بافت نیز به عنوان پاسخ به آسیب نقش اساسی دارد. تنظیم این ژن در حین تغییرات سرنوشت سلولی امنجر به تاثیر برتغییر ساختار ماتریکس خارج سلولی، بازسازی بافت و انتقال اپیتلیال مزانشیمی می‌شود که همه این موارد با بهبود بافت وتوسعه بیماری در ارتباط و پاسخ‌های مناسب و نامناسب را در مورد آسیب بافتی متعادل می‌کند(45). که این بیانگر ارتباط بالای این ژن با نتایج حاصل از مسیر KEGG مرتبط با بیماری آسم می‌باشد. ژن بعدی CXCL14 یک سایتوکاین کوچک متعلق به خانواده کموکاین CXC است. در بسیاری از بافت‌های طبیعی، که در آن منبع سلولی آن فیبروبلاست است در سطوح بالا بیان شده است. این کموکاین در مونوسیت‌ها می‌تواند در حضور یک واسطه التهابی به نام پروستاگلاندین E2(PGE2) این سلول‌ها را فعال کند(46). به‌عنوان یک ماده شیمی درمانی قوی و فعال‌کننده سلول‌های دندریتیک عمل می‌کند و در انتقال این سلول‌ها و مهاجرت NKفعال شده نقش دارد(47) CXCL14 همچنین قادر به مهار آنژیوژنز(48)به‌دلیل توانایی در مسدود کردن کموتاکسی سلول اندوتلیال است که همه این‌ها تاییدکننده نتایج انتولوژی و مسیر KEGG حاصل از بررسی‌های بیماری آسم می‌باشد(50،49). Ms4a2 در پاسخ آلرژیک طی اتصال آلرژن به گیرنده IgE که در سطح ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها یافت می‌شوند و در فعال شدن سلول و آزاد شدن واسطه‌های مسئول تظاهرات آلرژی نیز موثر است. اعضای این خانواده پروتئین الگوهای بی‌نظیری را در بین سلول‌های خونساز و بافت‌های غیرمایع نشان می‌دهند. ژن CxcR2 عضوی از خانواده گیرنده‌های حاوی پروتئینG است. این پروتئین یک گیرنده برای اینترلوکین8 (IL8) است. این پروتئین با میل زیاد به IL8 متصل می‌شود و فرایند سیگنالینگ را از طریق یک سیستم پیام‌رسان دوم فعال شده با پروتئین G انجام می‌دهد(51). این گیرنده همچنین به لیگاند 1 کموکین (موتیف C-X-C) متصل می‌شود (CXCL1/MGSA) که با تحریک رشد ملانوما، مشخص گردید که یکی از مؤلفه‌های اصلی مورد نیاز برای رشد سلول‌های ملانومای وابسته به سرم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

است. علاوه بر این، در ارتباط با کموکاین‌های CXCL2، CXCL3 و CXCL5 می‌باشد و همچنین اثرات آنژیوژنیک IL8 در سلول‌های اندوتلیال ریز عروقی روده توسط این گیرنده واسطه‌گری می‌شود که این نتایج بیانگر ارتباط آن با مسیرهای ایمونولوژیک درگیر در بیماری ایمونولوژیک مانند آسم می‌باشند(52). نتایج حاصل از آنالیزهای انجام شده به وضوح نشان می‌دهد که چندین مسیر به‌طور مداوم در آسم تنظیم می‌شوند، اگرچه نمی‌توانیم استنباط کنیم که آیا این مسیرها به‌طور علّی با پیشرفت بیماری یا پیامد بیماری مرتبط هستند یا خیر، اما ژن‌های مرتبط با التهاب و تولید موکوز و مخاط‌ها و بخش‌های اپیتلیالی و فاکتورها و عوامل ایمونولوژیکی مختلف به‌طور مداوم و به‌شدت در موارد آسم تنظیم مجدد شده‌اند. در تجزیه و تحلیل این مسیرها همچنین مشاهده شد که ژن‌های به‌دست آمده در سیگنالینگ GPR و Akt/PKB و mTor و TGF-B که در مسیر بیماری آسم فعال هستند درگیر می‌باشند. در مجموع، نتایج حاصل از این فرایندهای آنالیزی نشان دادند که این مسیرهای خاص به‌دست آمده مرتبط با ژن‌های دارای بیان متفاوت در ارتباط با سیستم ایمنی هستند(53). از آن‌جا که نتایج ما مبتنی بر مقایسه‌های مختلف است، نتیجه می‌گیریم که این مشترک بودن الگوهای بیان برای جمعیت‌های مطالعاتی قابل تعمیم است. در این مطالعه حدود 55 ژن دخیل توسط آنالیز در اپیتلیوم راه هوایی آسم را به‌دست آوردیم که دارای بیان متفاوت‌تری بودند که حدود نوزده عدد کاهش و بقیه افزایش بیان را از خود نشان داده بودند که البته احتیاط را باید در تفسیر این نتایج در نظر گرفت. با این حال، برای حدود هفت عدد از آن‌ها شواهد زیادی در مطالعات دیگر وجود داشت که نشان می‌داد آن‌ها در فرایند بیماری آسم از طریق فاکتورها و عوامل و مسیرهای مبتنی بر سیستم ایمنی بدن نقش ایفا می‌کنند و موثر هستند. همچنین مشخص شد که وضعیت آسم ممکن است با افزایش یا کاهش بیان ژن‌ها در اپیتلیوم مجاری هوایی و یا سلول‌های سفید خون جذب شده موجود در اپیتلیوم مجاری هوایی بیماران آسمی شدید شود(54). با این حال مشخص نیست که آیا تفاوت بیان ژن در اپیتلیوم مجاری هوایی قبل و بعد از شروع بیماری ممکن است بر این رابطه تأثیر بگذارد یا خیر. بنابراین بررسی‌های مربوط به تغییرات بیانی در این سری از ژن‌ها می‌تواند به یک استدلال بیولوژیکی منسجم به نفع نقش این ژن در بیماری آسم کمک کند و این درحالی است که نتایج ما به روشنی نشان می‌دهد که تعداد قابل توجهی از ژن‌ها در آسم موثر هستند. در واقع برخی مطالعات تعداد نسبی را از این تغییرات بیان ژنی مشخص کردند و می‌توان گفت استفاده از داده‌های بیان ژن برای شناسایی زیرلایه‌های بیولوژیکی در زیرگروه‌های آسم (یا اندوتایپ‌ها)، یک رویکرد امیدوارکننده است(57-55). البته این امر تا حدود زیادی به در دسترس بودن داده‌های مورد مطالعه وابسته است که می‌تواند برای ارزیابی ارتباط با بیان ژن مورد استفاده قرار گیرد. پس به‌طور کلی می‌توان گفت شناسایی هزاران ژن به‌طور مداوم و بدون قاعده در مجاری هوایی آسم نشان‌دهنده یک نقطه شروع برای این تجزیه و تحلیل‌ها درآینده است که محققین با استفاده از بررسی برهمکنش‌های ژنی بین ژن‌هایی که تحت اثر بیماری آسم دچار تغییر بیان شده‌اند و دیگر ژن‌های مرتبط با آن‌ها همانند آن‌هایی که در این کار آنالیزی انجام شده، هم در بررسی ترانسکریپت‌ها و هم بررسی شبکه برهمکنش پروتئین/پروتئین بتوانند مسیرهای موثر جدیدی از بیماری‌هایی چون آسم را پیدا کنند تا با تنظیم و مهار آن‌ها شاید بتوانند شیوه‌های درمانی موثرتری و نوینی از درمان ارائه دهند.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که به‌طور کلی پس از انجام آنالیزهای مختلف در این‌کار مطالعاتی و به دست آوردن یک سری ژن‌های جدید دارای بیان متفاوت از مطالعات مختلف مایکروارای و بررسی روابط و اثرات بیانی آن ها در مسیرهای مختلف مشاهد شد که همگی آن‌ها به شیوه‌های مختلف و در مسیرهای گوناگون در فرایندهای ایمونولوژیکی که دارای ارتباط مستقیم و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

غیرمستقیم با ناحیه تنفسی بود، درگیر بودند و این بیانگر نقش آن‌ها در شکل‌گیری مشکلات و عوارض تنفسی در بیماران آسمی می‌باشد. البته تعین میزان اثرگذاری هر کـدام از این ژن‌ها نیازمند مطالعات تخصصی‌تر و بالینی می‌باشد.

سپاسگزاری

از آقای دکتر حامد اسمعیل لشگریان هیئـت علمـی دانشگاه علوم پزشکی لرستان بخاطر کمـک و همکـاری در این مقاله تشکر فراوان به عمل می‌آید.

References

1. Martinez FD. Genes, environments, development and asthma: a reappraisal. Eur Respir J 2007; 29(1): 179-184.
2. Miller RL, Mei Ho S. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177(6): 567-573.
3. Dietert RR. Maternal and childhood asthma: risk factors, interactions, and ramifications. Reprod Toxicol 2011; 32(2): 198-204.
4. Jindal SK. Textbook of pulmonary and critical care medicine. 2nd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017.
5. Kelly FJ, Fussell JC. Air pollution and airway disease. Clin Exp Allergy 2011; 41(8): 1059-1071.
6. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011; 11(2): 137-143.
7. Arshad SH. Does exposure to indoor allergens contribute to the development of asthma and allergy? Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10(1): 49-55.
8. Custovic A, Simpson A. The role of inhalant allergens in allergic airways disease. J Investig Allergol Clin Immunol 2012; 22(6): 393-401.
9. PC Gøtzsche, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2004; 18(4): CD001187.
10. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. Genes Immun 2006; 7(2): 95-100.
11. Elward GD, Kurtis S. Asthma. London: Manson Pub; 2010.
12. Rapini RP, Bolognia JL, Jorizzo JL. Dermatology. Louis: Mosby; 2007.
13. Beuther DA. Recent insight into obesity and asthma. Curr Opin Pulm Med 2010; 16(1): 64-70.
14. Holguin F, Fitzpatrick A. Obesity, asthma, and oxidative stress. J Appl Physiol 2010; 108(3): 754-759.
15. Wood LG, Gibson PG. Dietary factors lead to innate immune activation in asthma. Pharmacol Ther 2009; 123(1): 37-53.
16. Hammad H, Lambrecht BN. Barrier epithelial cells and the control of type 2 immunity. Immunity 2015; 43(1): 29-40.
17. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of allergic diseases. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35(1): 19-44.
18. Georas SN, Rezaee F. Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 509-520.
19. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 2010; 363(23): 2233-2247.
20. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104(40): 15858-15863.

21. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(5): 388-395.
22. Yang IV, Pedersen BS, Liu AH, O'Connor GT, Pillai D, Kattan M, et al. The nasal methylome and childhood atopic asthma. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(5): 1478-1488.
23. Yang IV, Richards AJ, Davidson E, Stevens AD, Kolakowski CA, Martin RJ, et al. The nasal methylome: a key to understanding allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195: 829-831.
24. Guajardo JR, Schleifer KW, Daines MO, Ruddy RM, Aronow BJ, Wills-Karp M, et al. Altered gene expression profiles in nasal respiratory epithelium reflect stable versus acute childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115(2): 243-251.
25. Giovannini-Chami, Marcet LB, Moreilhon C, Chevalier B, Illie MI, Lebrigand K, et al. Distinct epithelial gene expression phenotypes in childhood respiratory allergy. Eur Respir J 2012; 39(2): 1197-1205.
26. Sun C, Yuan Q, Wu D, Meng X, Wang, B. Identification of core genes and outcome in gastric cancer using bioinformatics analysis. Oncotarget 2017; 8(41): 70271-70280.
27. Moradifard S, Hoseinbeyki M, Ganji S. M, Minuchehr Z. Analysis of microRNA and gene expression profiles in Alzheimer's disease: a metaanalysis approach. Sci Rep 2018; 8(1): 20959-20960.
28. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarraystudies. Nucleic Acids Re 2015; 43(7): e47.
29. Robinson MD, McCarthy DJ, Smyth GK. edgeR: a Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data. Bioinformatics 2010; 26(1): 139-140.
30. Kolde R, Laur S, Adler P, Vilo J. Robust rank aggregation for gene list integration and meta-analysis. Bioinformatics 2012; 28(4): 573-580.
31. Yang J, Han S, Huang W, Chen T, Liu Y, Pan S, et al. A meta -analysis of micro RNA expression in liver cancer. PLoS One 2014; 9(12): e114533.
32. Smyth GK. Linear models and empirical bayes methods for assessing differential expression in microarray experiments. Stat Appl Genet Mol Biol 2004; 3: 2004.
33. Ritchie ME, Phipson B, Wu D, Hu Y, Law CW, Shi W, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies. Nucleic Acids Res 2015; 43(7): e47.
34. Jeanmougin M, de Reynies A, Marisa L, Paccard C, Nuel G, Guedj M. Should we abandon the t-Test in the analysis of gene expression microarray data: A comparison of variance modeling strategies. PLoS One 2010; 5(9): e123362010.
35. Yu G, Wang LG, Han Y, He QY. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters. OMICS 2011; 16(5): 284-287.
36. Huangda DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources. Nat Protoc 2009; 4(1): 44-57.
37. Lee ME, Temizer DH, Clifford JA, Quertermous T. Cloning of the GATA-binding protein that

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

regulates endothelin-1 gene expression in endothelial cells. J Biol Chem 1991; 266(24): 16188-16192.

38. Hirabayashi S, Wlodarski MW, Kozyra E, Niemeyer CM. Heterogeneity of GATA2-related myeloid neoplasms. Int J Hematol 2017; 106(2): 175-182.
39. Wlodarski MW, Collin M, Horwitz MS. GATA2 deficiency and related myeloid neoplasms. Semin Hematol 2017; 54(2): 81 86.
40. Katsumura KR, Bresnick EH. The GATA factor revolution in hematology. Blood 2017; 129(15): 2092-2102.
41. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity. Blood 2014; 123(6): 809-821.
42. Bigley V, Cytlak U, Collin M. Human dendritic cell immunodeficiencies. Semin Cell Dev Biol 2018; 86: 50-61.
43. Hoersch S, Andrade-Navarro MA . Periostin shows increased evolutionary plasticity in its alternatively spliced region. BMC Evolut Biol 2010; 10(1): 30.
44. Morra L, Moch H. Periostin expression and epithelial-mesenchymal transition in cancer: a review and an update. Virchows Arch 2011; 459(5): 465-475.
45. Conway SJ, Izuhara K, Kudo Y, Litvin J, Markwald R, Ouyang G, Arron JR, Holweg CT, Kudo A. The role of periostin in tissue remodeling across health and disease. Cell Mol Life Sci 2014; 71(7): 1279-1288.
46. Hromas R, Broxmeyer HE, Kim C, Nakshatri H, Christopherson K, Azam M, et al. Cloning of BRAK, a novel divergent CXC chemokine preferentially expressed in normal versus malignant cells. Biochem Biophys Res Commun 1999; 255(3): 703-706.
47. Kurth I, Willimann K, Schaerli P, Hunziker T, Clark-Lewis I, Moser B. Monocyte selectivity and tissue localization suggests a role for breast and kidney-expressed chemokine (BRAK) in macrophage development. J Exp Med 2001; 194(6): 855-861.
48. Shurin GV, Ferris RL, Tourkova IL, Perez L, Lokshin A, Balkir L, et al. Loss of new chemokine CXCL14 in tumor tissue is associated with low infiltration by dendritic cells (DC), while restoration of human CXCL14 expression in tumor cells causes attraction of DC both in vitro and in vivo. J Immunol 2005; 174(9): 5490-5498.
49. Starnes T, Rasila KK, Robertson MJ, Brahmi Z, Dahl R, Christopherson K, Hromas R . The chemokine CXCL14 (BRAK) stimulates activated NK cell migration: implications for the downregulation of CXCL14 in malignancy. Exp Hematol 2006; 34(8): 1101-1105.
50. Shellenberger TD, Wang M, Gujrati M, Jayakumar A, Strieter RM, Burdick MD, et al. BRAK/CXCL14 is a potent inhibitor of angiogenesis and a chemotactic factor for immature dendritic cells. Cancer Res 2004; 64(22): 8262-8270.
51. Maekawa K, Imagawa N, Tanaka Y, Harada S. Determination of the sequence coding for the beta subunit of the human high-affinity IgE receptor. FEBS Lett 1992; 302(2): 161-165.
52. Morris SW, Nelson N, Valentine MB, Shapiro DN, Look AT, Kozlosky CJ, et al. Assignment of the genes encoding human interleukin-8 receptor types 1 and 2 and an interleukin-8 receptor pseudogene to chromosome 2q35. Genomics 1992; 14(3): 685-691.
53. Goswami R, Kaplan MH. Abrief history of IL-9. J Immunol 2011; 186(6): 3283-3288.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

54. Zheng T, Zhu Z, Wang J, Homer RJ, EliasJ A. IL-11: insightin asthma from overexpression transgenic modeling. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(4): 489-496.
55. Kabesch M, Schedel M, Carr D, Woitsch B, Fritzsch C, Weiland SK, et al. IL-4/IL-13pathway genetics strongly influence serum IgE levelsand childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(2): 269-274.
56. Tidin O, Friman ET, Naef F, Suter DM. Quantitative relationships between SMAD dynamics and target gene activation kinetics in single live cells. Sci Rep 2019; 9(1): 5372.
57. Wortley MA, Bonvini SJ. Transforming growth factor-β1: a novel cause of resistance to bronchodilators in Asthma? Am J Respir Cell Mol Biol 2019; 61(2): 134-135.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]