

ارزیابی ژن‌ها و مسیرهای مولکولی دخیل در ایجاد بیماری‌های قلبی -

عروقی در بیماران پره‌اکلامپسی با رویکرد سیستم بیولوژی

جواد محمدی اصل^۱، دکتر پروین سادات اسلام نیک^۲، مجید مجیدی مهر^۳، دکتر نسیم جعفری^۴، دکتر

شیما قزلباش^۵، ارسلان جلیلی^۶، فاطمه قیاسی^۷، دکتر زهرا اسدی کلمه^{۲*}

۱. دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی، آزمایشگاه ژنتیک و بالینی نورژن، مرکز تحقیقات مولکولی، اهواز، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران.
۳. کارشناس ارشد پرستاری داخلی-جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۴. رزیدنت گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات پیشگیری از بیماری‌های زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۵. رزیدنت گروه زنان و مامایی، واحد توسعه تحقیقات بالینی شهید اکبرآبادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۶. دکترای تخصصی علوم سلولی کاربردی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشگاه رویان برای زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی، تهران، ایران.
۷. مربی پرستاری مراقبت‌های ویژه، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۰۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۶

خلاصه

مقدمه: فشار خون بالا در پره‌اکلامپسی، یکی از مهم‌ترین عوارض در این بیماران است که خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد. با توجه به اینکه ژن‌ها، نقش مهمی از طریق فرآیندهای بیولوژیکی در بروز فشار خون دارند، استفاده از آنالیز بیوانفورماتیک که یک روش جدید و نوین می‌باشد، می‌تواند در شناسایی ژن‌های اثرگذار مؤثر باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش ژن‌ها و مسیرهای مولکولی در بروز بیماری‌های قلبی عروقی در بیماران پره‌اکلامپسی انجام شد.

روش کار: برای استخراج داده‌ها از پایگاه داده GEO استفاده گردید. دیتابیس‌های استخراج شده شامل GSE48424، GSE99007 و GSE91189 بودند. این داده‌ها در ارتباط با بیماران مبتلا به اشکال شدید و غیرشدید پره‌اکلامپسی بود. معیار انتخاب شده برای داده‌ها شامل قدر مطلق فولد چنج بیشتر از ۱ و $p < 0.05$ بود. در نهایت آنالیز داده‌ها با استفاده از ابزار GEO2R انجام گردید.

یافته‌ها: پس از خوشه‌بندی ژن‌ها برای مجموعه داده‌ها، ۲۳۵ ژن با بیان بالا و ۵۴۶ ژن با بیان پایین در فرم غیر شدید و شدید پره‌اکلامپسی به‌دست آمد. بر اساس نتایج، تغییر بیان ژن‌ها بین بیماران و افراد سالم عمدتاً در فرآیندهای بیولوژیکی شامل التهاب، چسبندگی سلولی و متابولیسم سلولی نقش داشتند. ژن‌هایی که اصلی‌ترین نقش و بیشترین ارتباط با سایر ژن‌ها را داشتند شامل: EIF4B، VCP، DERL2، SNRPD3، KDR، SUMO1، HLTF، NOTCH1، SOCS3، CBL، ICAM-1، ITGB2، STRN، MEF2A و PTPRC بودند. همچنین مهم‌ترین میکروآرناها miR-3135-3P، miR-5085 و miR-6-5085 بودند.

نتیجه‌گیری: احتمالاً شناسایی مسیرهای بالادست و پایین‌دست ژن‌ها می‌تواند در طراحی استراتژی‌های پیشگیری کننده و درمانی کمک کننده باشد که نیازمند مطالعات بیشتر است.

کلمات کلیدی: بیماری قلبی - عروقی، پره‌اکلامپسی، سیستم بیولوژی، فشار خون بالا

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زهرا اسدی کلمه؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی یاسوج، یاسوج، ایران. تلفن: ۰۹۱۷۷۹۳۱۵۸۱؛ پست الکترونیک:

zasadik66@gmail.com

مقدمه

پره‌اکلامپسی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌هایی است که در دوران بارداری در زنان باردار رخ می‌دهد. این بیماری به واسطه بروز فشار خون در بیماران مشخص می‌گردد. یک سری اختلال در سلول‌های جفت بیماران مبتلا به این بیماری شکل می‌گیرد که می‌تواند تهدیدی برای سلامت مادر و جنین باشد (۱). شیوع آن در کشورهای در حال توسعه رو به افزایش است. بر اساس معیارهای تشخیصی و همچنین جمعیت مورد مطالعه، سالانه حدود ۱/۸ تا ۱۶/۷ مورد جدید پره‌اکلامپسی در کشورهای ذکر شده شناسایی می‌شود (۲). علاوه بر این، داده‌های آماری نشان می‌دهد که میزان بروز پره‌اکلامپسی در کشورهای توسعه‌یافته ۰/۴٪ و در کشورهای در حال توسعه ۱۶/۷-۱/۸٪ است (۳).

پره‌اکلامپسی از نظر بالینی به دو نوع خفیف و شدید تقسیم می‌شود. از آنجایی که موارد شدید با علائم بالینی شدیدتر، پیامدهای بدتر برای مادر و جنین، خطر بالاتر ابتلاء به آمبولی ریه و خطر عود بیشتر همراه است، به‌نظر می‌رسد که پاتوژنز آمبولی ریه خفیف تا شدید می‌تواند متفاوت باشد (۴، ۵). بسته به پاتوژنز و شدت بیماری، علائم متفاوتی در بیماران مشاهده می‌شود.

نشان داده شده است که فشارخون بالا، یکی از علائم اصلی و شایع در بیماران است. بر اساس این یافته و داده‌های به‌دست آمده از مطالعات اخیر، نشان داده شده است که میزان بروز فشارخون بالا در فرم شدید در مقایسه با بیمارانی که علائم خفیف دارند، کمتر است. با این حال، نشان داده شده است که ایجاد فشارخون بالا در بیماران می‌تواند خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی - عروقی را افزایش دهد (۶-۸). با توجه به اینکه پیشگیری از فشارخون بالا می‌تواند از آسیب به مادر و جنین جلوگیری کند، بنابراین شناسایی مسیرهایی که در تشخیص پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشار خون بالا نقش دارند، مؤثر است (۹، ۱۰).

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ژن‌ها، نقش مهمی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و ایجاد فشار خون دارند. بررسی‌های بیشتر نشان داده است که ارتباط ژن‌ها با

یکدیگر می‌تواند از طریق یک شبکه گسترده در فرآیندهای سلولی اثرگذار باشد (۱۱).

سیستم بیولوژی، رویکردی است که به‌وسیله آن می‌توان مسیرها و ژن‌های دخیل در پاتوژنز بیماری را شناسایی کرد و با اعمال استراتژی‌ها و مسیرهای درمانی، بقای بیمار را افزایش داد. با استفاده از این رویکرد می‌توان نشانگرهای زیستی تشخیصی و افراد پرخطر را شناسایی کرد (۱۲). این سیستم از طریق آنالیزهای بیوانفورماتیکی، باعث شناسایی ژن‌های هاب که بیشترین اینتراکشن با سایر ژن‌ها را دارند، می‌گردند (۱۳). تاکنون مطالعات بسیار اندکی برای شناسایی مسیرها و ژن‌های دخیل در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشارخون بالا در بیماران انجام شده است؛ بنابراین مطالعه حاضر برای اولین بار با هدف بررسی مسیرهای مولکولی و ژن‌های دخیل در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به پرفشاری خون از طریق رویکرد سیستم بیولوژیکی انجام شد.

روش کار

مجموعه داده‌های GEO^۱ و آماده‌سازی داده‌های بیوانفورماتیک

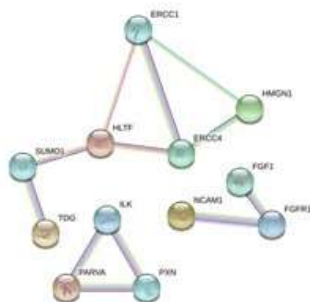
این مطالعه با تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک ارائه شد. ابتدا از پایگاه داده GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) استفاده گردید و مجموعه داده‌های ریزآرایه مناسب برای این مطالعه انتخاب شد. مجموعه داده‌های GSE48424، GSE99007 و GSE91189 (جدول ۱) شامل ۳۶ نمونه در مورد افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی غیر شدید، شدید و سالم بود. پلتفرم‌های مورد استفاده در این مجموعه داده‌ها GPL6480 Agilent-014850 Whole Human Genome Microarray 4x44K (نسخه Probe Name) بود. معیارهای ورود به مطالعه شامل: دیتاسیت‌های حاوی نمونه‌های بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی و داده‌های با رویکرد تشخیصی و معیارهای خروج از مطالعه شامل: حجم نمونه کوچک و رویکرد درمانی برای بیماران بود. پس از

¹ Gene Expression Omnibus

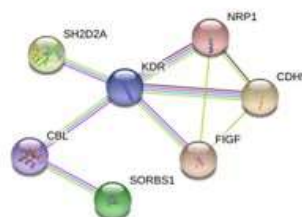
مرحله بعدی آماده شدند. شاخص مقدار p بر اساس روش هولم-بونفرونی در نظر گرفته شد و میزان p کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد (شکل ۱).

تعریف گروه‌ها با استفاده از ابزار GEO2R www.bioconductor.org/packages/release/bioc/html/limma.html، پروفایل‌های بیان افتراقی زن‌ها جدا شده و در یک فایل اکسل ذخیره گردید. خوشه‌های ژنی با بیان بالا و پایین جدا شده و برای

A

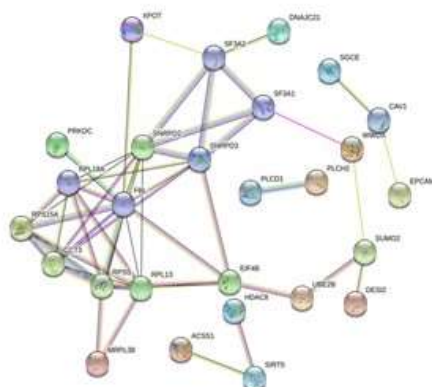
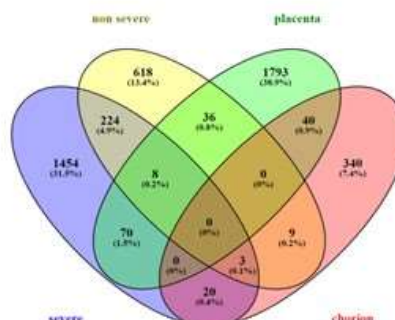


Term	P-value
FGF signaling pathway	0.005393
Cleavage of a damaged pyrimidine	0.008968
FGFR1b ligand binding and activation	0.008968
FGFR2b ligand binding and activation	0.010753
FGFR3b ligand binding and activation	0.012534

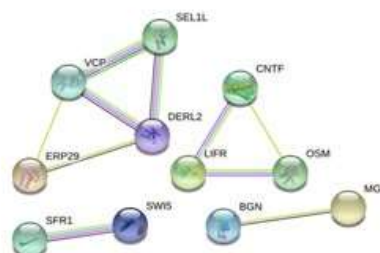


Term	P-value
VEGF signaling pathway	0.026244
Mineral absorption	0.026683
Adherens junction	0.031506
PPAR signaling pathway	0.032818

Term	P-value
Ribosome	0.018003
Inositol phosphate metabolism	0.02705
RNA transport	0.027497
Bacterial invasion of epithelial cells	0.02985
Proteoglycans in cancer	0.035193
Non-homologous end-joining	0.04457
Coronavirus disease	0.047841



Term	P-value
Synthesis and degradation of ketone bodies	0.009957
Protein processing in endoplasmic reticulum	0.012481
Butanoate metabolism	0.027643
Valine, leucine and isoleucine degradation	0.046943



شکل ۱- مسیرهای سیگنالینگ و مقدار p -value مرتبط با آن‌ها در ارتباط با زن‌های با بیان افزایش یافته

جدول ۱- مشخصات دیتاسیت‌های مورد استفاده

نام دیتابیس	تعداد نمونه	گروه‌ها	پلتفرم
GSE48424	۳۶	خون کامل	Agilent-014850 Whole Human Genome Microarray 4x44K G4112F (Probe Name version)
GSE99007	۷	جفت	Agilent-072363 SurePrint G3 Human GE v3 8x60K Microarray 039494 [Probe Name Version]
GSE91189	۱۲	کوربون	[HuGene-2_0-st] Affymetrix Human Gene 2.0 ST Array [transcript (gene) version]

هولم- بونفرونی در نظر گرفته شد و مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

ارزیابی برجسته‌ترین مسیرهای سیگنالینگ بین پره‌اکلامپسی غیرشدید و شدید

پس از استخراج ژن‌های با بیان افتراقی با استفاده از ابزار GEO2r، ۲۳۵ ژن رایج با بیان بالا و ۵۴۶ ژن رایج با بیان پایین در فرم غیرشدید و شدید پره-اکلامپسی به‌دست آمد. بر اساس نتایج به‌دست آمده نشان داده شد که ژن‌های با بیان افزایش یافته و کاهش یافته در فرآیندهای بیولوژیکی شامل التهاب، چسبندگی سلولی، انتقال وزیکول و متابولیسم سلولی از جمله متابولیسم پروتئین‌ها نقش دارند. پروتئین‌های HLTf, SUMO1, KDR, SNRPD3, DERL2, VCP و EIF4B با بیان بالا و پروتئین‌های NOTCH1, MAML1, SOCS3, CBL, ICAM1, ITGB2, STRN و MEF2A و PTPRC با بیان پایین، بیشترین ارتباط را بین مسیرهای سیگنالینگ پره‌اکلامپسی شدید و غیرشدید داشتند (شکل ۱ و ۲).

ارزیابی مسیرهای سیگنالینگ و آنتولوژی ژن

در این بخش، ژن‌های با بیان بالا و پایین از مجموعه داده‌های جدا شده انتخاب شدند. پس از آن، از طریق نمودار ون دیاگرام، پروفایل ژن‌های مشترک بین پره‌اکلامپسی غیرشدید و شدید تعیین گردید. در مرحله بعد، ژن‌های مشترک به‌دست آمده در پایگاه داده Enrichr (<http://www.geneontology.org/>) بارگذاری شدند تا مسیرهای سیگنالینگ و آنتولوژی ژن بررسی شوند. از کتابخانه‌های KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>) و bioplanet برای تحلیل مسیرهای سیگنالینگ استفاده شد. سپس از بخش آنتولوژی ژن برای ارزیابی عملکردهای مولکولی و فرآیندهای بیولوژیکی ژن‌های با بیان بالا و پایین استفاده شد. برای ترسیم شبکه ارتباطی بین نتایج نیز از پایگاه داده Shiny GO (<https://bioinformatics.sdstate.edu/go/>) استفاده شد.

ارزیابی برهمکنش‌های پروتئین- پروتئین

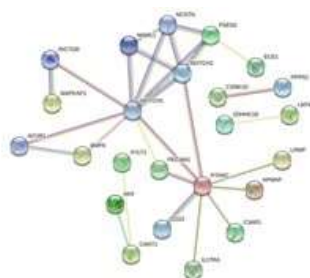
پس از ارزیابی مسیرهای سیگنالینگ و آنتولوژی ژن، مسیرهای مؤثر در پره‌اکلامپسی غیرشدید تا شدید انتخاب شدند. ارتباط بین شبکه‌های پروتئینی آنها با استفاده از پایگاه داده استرینگ ارزیابی شد.

انتخاب میکروآران‌ها^۱

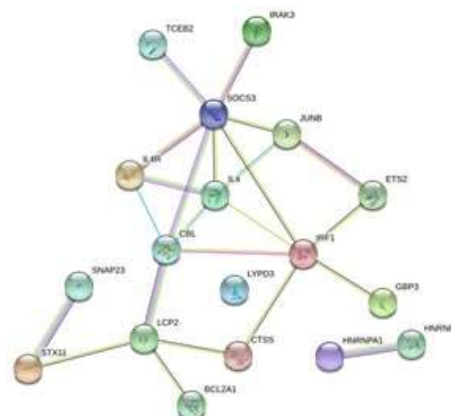
در این مرحله، پس از جداسازی پروتئین‌های مهم در مسیرهای سیگنالینگ وابسته به پره‌اکلامپسی، از پایگاه داده MienTurnet برای بررسی میرها مرتبط با این ژن‌ها استفاده گردید. شاخص p value بر اساس روش

¹ microNAs

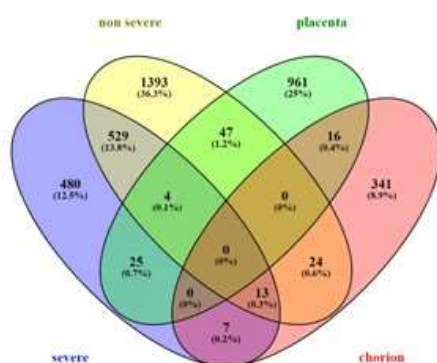
B



Term	P-value
TNF signaling pathway	3.18E-04
Osteoclast differentiation	4.59E-04
Prolactin signaling pathway	0.003171
Growth hormone synthesis, secretion and action	0.008895
Apoptosis	0.012472

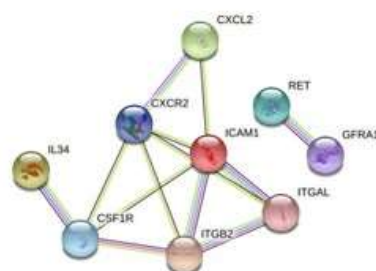
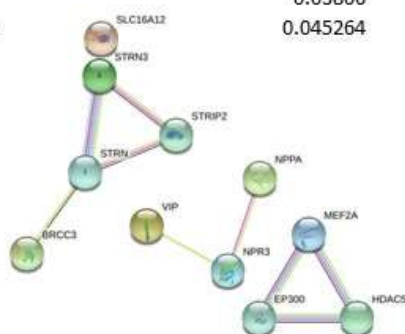


Term	P-value
TNF signaling pathway	3.18E-04
Osteoclast differentiation	4.59E-04
Prolactin signaling pathway	0.003171
Growth hormone synthesis, secretion and action	0.008895
Apoptosis	0.012472
JAK-STAT signaling pathway	0.016012



Term	P-value
Rheumatoid arthritis	4.42E-04
Viral protein interaction with cytokine and cytokine receptor	5.11E-04
NF-kappa B signaling pathway	5.53E-04
TNF signaling pathway	6.41E-04
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus infection	0.001884
Lipid and atherosclerosis	0.002331

Term	P-value
Parathyroid hormone synthesis, secretion and action	0.00771
cGMP-PKG signaling pathway	0.018332
NOD-like receptor signaling pathway	0.021317
cAMP signaling pathway	0.02959
Asthma	0.03806
African trypanosomiasis	0.045264



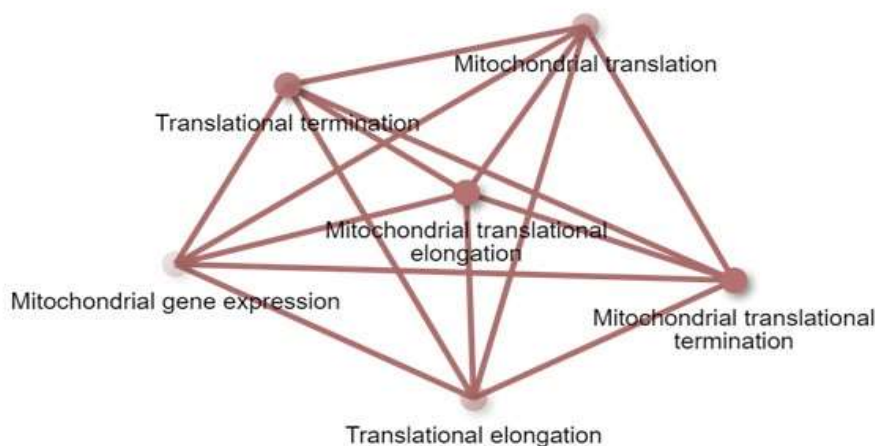
شکل ۲- مسیرهای سیگنالینگ و مقدار p-value مرتبط با آن‌ها در ارتباط با ژن‌های با بیان کاهش یافته

ارزیابی آنتولوژی ژنی بین پره اکلامپسی غیرشدید و شدید

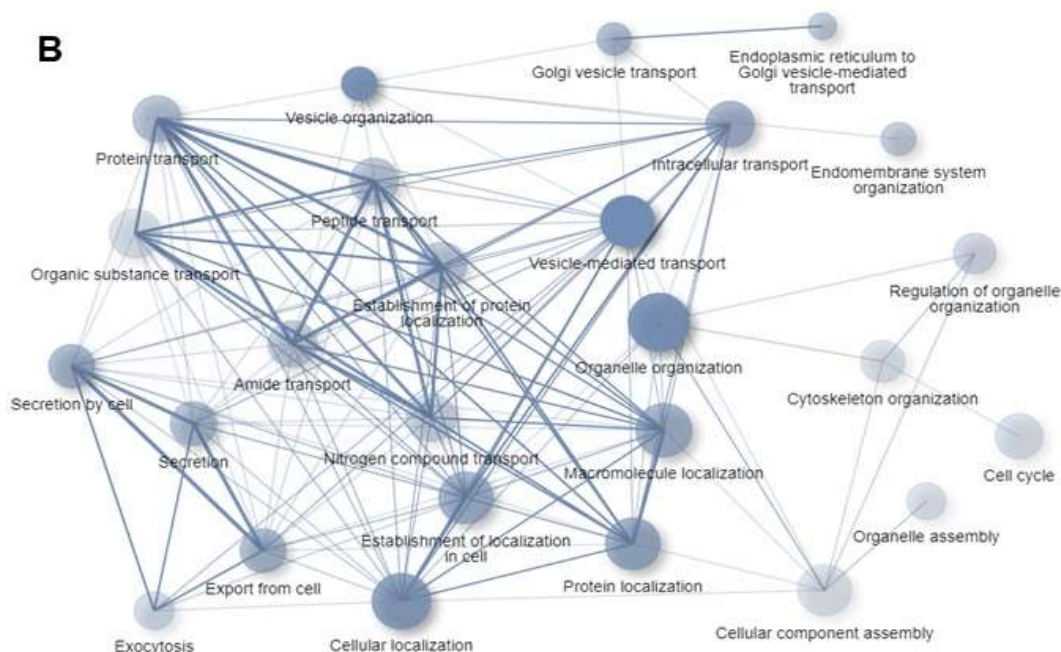
در این بخش، ژن‌های رایج از مرحله قبل بیشتر ارزیابی شده و فرآیندهای بیولوژیکی آن‌ها از جمله مکانیسم ملکولی و اجزای سلولی که ژن‌های دخیل هستند، مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج آنالیزها نشان داد ژن‌هایی که

بیان آن‌ها افزایش یافته بود، عمدتاً در فرآیند ترجمه سلولی از جمله تولید شدن، خاتمه ترجمه و بیان ژن نقش داشتند. ژن‌هایی که بیان آن‌ها کاهش یافته بود، عمدتاً در فرآیندهای ترجمه سلولی، سامان‌دهی وزیکول‌ها، جسم گلژی، اسکلت سلولی، چرخه سلولی و سایر فرآیندها نقش داشتند (شکل ۳، جدول ۲ و ۳).

A



B



شکل ۳- آنتولوژی مرتبط با ژن‌ها. A: ژن‌های بیان افزایش یافته. B: ژن‌های بیان کاهش یافته

جدول ۲- فرآیندهای بیولوژیکی و عملکردهای مولکولی ژن‌های مشترک افزایش بیان یافته بین پره‌اکلامپسی غیر شدید و شدید

تعداد	دسته‌بندی GO بر اساس افزایش بیان ژن	سطح معنی‌داری	ژن‌ها
عملکرد مولکولی			
۲۵	تنظیم‌کننده عملکرد مولکولی	۰/۰۰۰۳۶۳۱۹۷	HIPK2 LLGL2 FGF9 XCL1 MTDH PPP1R16A CAMK2N1 CACNG2 PHF8 TCL1B NUCKS1 RANGRF RPL37 AFAP1L2 SDR16C5 EBI3 RGS9 MED9 IL19 CMTM8 SRGAP1 MAP3K10 ZEB2 PPP1R13L LPA
۲۱	فعالیت ترانسفرز	۰/۰۰۰۳۶۳۱۹۷	KMT2A MDM2 XYLT2 HIPK2 NUA1 UBE2S MAP3K10 GSTM3 TRIM45 CHST12 ERBB2 METTL21A PGM2L1 DTYMK ZDHHC24 ZDHHC21 SUZ12 NHLRC4 RNF26 PRDM15 SIRT3
۲۰	اتصال مولکول‌های کوچک	۰/۰۰۰۹۵۱۱۶۷	RALA GGCX SIRT3 RAP2B HBB ARL17B HSD17B1 SDS CYP2R1 HIPK2 NUA1 SAR1A UBE2S RABL5 MAP3K10 SLC2A8 HINT2 ERBB2 DTYMK CHST12
۱۹	فعالیت هیدرولاز	۰/۰۰۵۱۸۱۷۸۷	RALA SAR1A PLG RABL5 HINT2 NEIL1 SIRT3 SPPL3 ACYP2 THOP1 MACROD2 RAP2B HDDC3 MANEAL LPA NUDT1 MGC26694 TMRSS5 GZMM
۱۶	فعالیت فاکتور رونویسی متصل شونده به DNA	۰/۰۰۷۴۶۷۱۵۱	ZBTB32 TBX21 NFATC2 KLF8 PBX4 FOXP1 IRF3 MDM2 PRDM15 EOMES ZEB2 HOXB9 MAF ZBTB7A ZNF777 GTF2IRD2B
۱۶	فعالیت مولکول ساختاری	۰/۰۱۶۹۰۰۵۸۴	RPS2 MRPS17 MRPL2 MRPS9 MRPL55 CMTM8 MRPL57 CSRP2 MRPS16 MRPL21 STX2 RPL37 KRT19 DLG3 AHNAC MRPL36
۱۶	اتصال مشتقات کربوهیدرات	۰/۰۱۶۹۴۶۳۲	RALA RAP2B ARL17B TREM2 HIPK2 NUA1 SAR1A FGF9 UBE2S RABL5 MAP3K10 ERBB2 DTYMK CHID1 CHST12 LPA
فرآیندهای بیولوژیکی			
۵۰	تنظیم پاسخ به محرک	۰۳E-۰۰/۷	LLGL2 TREM2 MAP3K10 ERBB2 XCL1 CACNG2 ING5 AFAP1L2 CMKLR1 PVRIG WDR54 NUA1 FOXP1 PLG MDM2 RPL37 MTDH LRRC14 RNF26 NUCKS1 TBX21 FGF9 RGS9 SGCA IRF3 SHC2 PRDM15 SIRT3 HEL-S-44 IL19 SPPL3 NDUFAF2 PLEKHF1 BOK SUZ12 ZBTB7A HIPK2 NFATC2 HIP1R CELF1 CAMK2N1 ZEB2 FAM110C FLJ22688 NLGN2 DLG3 PPP1R13L KDM4C SRGAP1 H4C1
۴۵	تنظیم سیگنالینگ	۰۳E-۰۰۲۳/۶	LLGL2 TREM2 MAP3K10 ERBB2 XCL1 CACNG2 ING5 AFAP1L2 CMKLR1 PVRIG NLGN2 WDR54 FOXP1 MDM2 RPL37 MTDH LRRC14 NUCKS1 FGF9 RGS9 IRF3 SHC2 PRDM15 SIRT3 HEL-S-44 IL19 SPPL3 CAMK2N1 NDUFAF2 PLEKHF1 BOK SUZ12 ZBTB7A HIPK2 HIP1R ZEB2 FAM110C FLJ22688 TU3A NUA1 DLG3 PPP1R13L KDM4C SRGAP1 H4C1
۴۳	تنظیم کیفیت بیولوژیکی	۰۳E-۰۰۶۴۷۸/۵	HBB STX2 ZCCHC17 CACNG2 BOLA2B SDR16C5 CMKLR1 PLEKHN1 MT1F DNLZ PCBP4 UBE2S HSD17B1 RANGRF PLG HIP1R MDM2 XCL1 RAP2B NUCKS1 DLG3 TREM2 NCALD PPP1R13L SIRT3 HEL-S-44 CELF1 SPPL3 CAMK2N1 NDUFAF2 ZDHHC21 BOK KCNA2 ZBTB7A ISOC2 TU3A SERF1B NLGN2 HIPK2 CBX5 GGCX FDXR H4C1
۴۲	تنظیم عملکرد مولکولی	۰۳E-۱۴۵۷۹۴/۴	MAP3K10 HIP1R ERBB2 XCL1 LRRC14 CAMK2N1 CACNG2 TCAF2 NUA1 DLG3 UBE2S RANGRF NEIL1 RPS2 SIRT3 HEL-S-44 MTDH NMUR1 CMKLR1 ZBTB7A TCL1B HIPK2 LLGL2 TREM2 RGS9 SHC2 MDM2 RPL37 SPPL3 PPP1R16A AFAP1L2 ZEB2 BOK RAP2B SRGAP1 LPA NUCKS1 KMT2A AHNAC EOMES NLGN2 ZDHHC21
۳۹	پاسخ به استرس	۰۳E-۲۲۵۷۸۴۳/۲	HBB POLDIP2 HIPK2 NUCKS1 NUA1 TREM2 MAP3K10 NEIL1 HEL-S-44 XCL1 AFAP1L2 MACROD2 CMKLR1 BOK PLEKHN1 MT1F NUDT1 STX2 FOXP1 PLG GSTM3 MDM2 ERBB2 TMEFF2 RNF26 CHID1 RAP2B IRF3 SLC2A8 ZBTB7A GZMM CBX5 NFATC2 CELF1 MRPS9 PCBP4 GGCX PTPRCAP H4C1
۳۷	تنظیم پاسخ به محرک	۰۳E-۰۰/۷	LLGL2 TREM2 MAP3K10 ERBB2 XCL1 CACNG2 ING5 AFAP1L2 CMKLR1 PVRIG WDR54 NUA1 FOXP1 PLG MDM2 RPL37 MTDH LRRC14 RNF26 NUCKS1 TBX21 FGF9 RGS9 SGCA IRF3 SHC2 PRDM15 SIRT3 HEL-S-44 IL19 SPPL3 NDUFAF2 PLEKHF1 BOK SUZ12 ZBTB7A HIPK2 NFATC2 HIP1R CELF1 CAMK2N1

ZEB2 FAM110C FLJ22688 NLGN2 DLG3 PPP1R13L KDM4C SRGAP1 H4C1			
LLGL2 TREM2 MAP3K10 ERBB2 XCL1 CACNG2 ING5 AFAP1L2 CMKLR1 PVRIG NLGN2 WDR54 FOXP1 MDM2 RPL37 MTDH LRRC14 NUCKS1 FGF9 RGS9 IRF3 SHC2 PRDM15 SIRT3 HEL-S-44 IL19 SPPL3 CAMK2N1 NDUFAF2 PLEKHF1 BOK SUZ12 ZBTB7A HIPK2 HIP1R ZEB2 FAM110C FLJ22688 TU3A NUA11 DLG3 PPP1R13L KDM4C SRGAP1 H4C1	۰۳E-۰۰۲۳/۶	تنظیم سیگنالینگ	۳۳
TRAM2 LLGL2 SAR1A DLG3 STX2 RABL5 CACNG2 TCAF2 ZDHHC24 ZDHHC21 BET1L DNLZ ARL17B BORCS5 NLGN2 RALA TREM2 RANGRF MDM2 ERBB2 XCL1 REEP2 HEL-S-44 CAMK2N1 NDUFAF2 PLEKHF1 ZBTB7A PLG RPS2 RPL37 CHID1 RAP2B HBB	۰۲E-۰۳۴۵۲۱/۱	محلی سازی سلولی	۳۳
AFAP1L2 TIGIT HIPK2 FOXP1 PLG IRF3 HEL-S-44 XCL1 MTDH RNF26 CHID1 H4C1 TBX21 TREM2 SGCA HIP1R MDM2 ERBB2 IL19 CELF1 ZDHHC21 KCNA2 MAF SUZ12 RANGRF FLJ22688 CMKLR1 NLGN2 NFATC2 EBI3 KMT2A	۰۲E-۰۰۵۴۳/۲	تنظیم فرآیندهای ارگانیسم‌های چند سلولی	۳۱
TRAM2 LLGL2 SAR1A DLG3 STX2 RABL5 CACNG2 TCAF2 ZDHHC24 ZDHHC21 DNLZ ARL17B TREM2 RANGRF MDM2 ERBB2 RNF26 NLGN2 FLJ22688 REEP2 SIRT3 FRMD4A CAMK2N1 NDUFAF2 BET1L LPA PLEKHF1 ZBTB7A RPS2 RPL37	۰۲E-۰۸۷۶۹۵۴/۴	محلی‌سازی ماکرومولکول	۳۰

جدول ۳- فرآیندهای بیولوژیکی و عملکردهای مولکولی ژن‌های مشترک کاهش بیان یافته بین پره‌اکلامپسی غیر شدید و

شدید

تعداد	دسته‌بندی GO بر اساس کاهش بیان ژن	سطح معنی‌داری	ژن‌ها
عملکرد ملکولی			
۸۷	فعالیت هیدرولاز	۰/۰۰۶۱۸۴۱۳۲	XRN2 PCSK5 PTPN12 MME GALT MTMR1 ATP11A DIS3 CYLD RAB18 ERI1 ASAH1 USP42 ABHD17B CPD BST1 PPM1H TDP2 PTP4A1 SENP6 ABCC5 USP34 RAB14 VPS4B RHOQ GNA13 RAP2C RAB22A RHOT1 GNAI1 GCH1 PTPRE KRAS RNASEL RAC1 RAB1A SENP7 RAB20 BNIP2 ABHD2 RAB5A PTPRG UBASH3B ABCA10 USP25 ABHD3 SYNJ1 CPA3 DDX21 GLB1 USP32 MTM1 MANEA SMPDL3A DNAH17 LRRK2 RAD54B SACM1L DDX3X CTSS SPRTN HEXB MYH9 LACTB RAB11A RAB2A TMEM30A ATG4C USP6 USP15 PPM1B CCR1 PPM1D IDI1 RAB27A PLD1 MEST DHX15 PIKFYVE TCP1 TLR4 PREPL USP3 HEL-S-69 METAP1 ATP2A2 ADAM18
۸۳	اتصال مولکول‌های کوچک	۰/۰۰۶۱۸۴۱۳۲	SOAT1 LMAN1 OSBP1 RHOQ RAP2C RHOT1 GCH1 KRAS RAC1 KDM1B LIG4 ABAT DPYD MAP4K3 RAB27A RAB18 MYH9 RAB2A HMGCR ACVR1 RAB14 RAB22A RAB5A SNRK MLKL LRRK2 DAPK1 TLK1 REV3L PKN2 MAP2K4 ROCK1 ATP11A MAPK6 UBE2D1 PIK3C3 ME2 RP11-311P8.3 RP2 STK24 RAB11A RIPK2 PBEF1 MAPK8 MAP3K8 PRKAR1A DHX15 ATP6V1A ABCC5 PIKFYVE PAPOLG SGK1 VPS4B GNA13 TCP1 ACVR1C GNAI1 UBE2G1 DPH6 DYNC1L1 RNASEL ITM2B RAB1A ACTR2 RAB20 HDC PDPK1 HEL-S-69 NEK7 AK5 ABCA10 DDX21 STX3 MAP2K1 ARL13B ATP2A2 ACBD3 DNAH17 PIK3R4 RAD54B PAPSS2 GK DDX3X
۸۱	Carbohydrate derivative binding	۰/۰۰۹۵۵۷۸۱۶	SOAT1 RHOQ RAP2C RHOT1 GCH1 KRAS RAC1 TLR4 SDCBP LIG4 MAP4K3 RAB27A RAB18 MYH9 RAB2A VEGFA HMGCR ACVR1 RAB14 RAB22A RAB5A SNRK MLKL LRRK2 DAPK1 LPAR1 TLK1 ZNF207 PKN2 MAP2K4 ROCK1 ATP11A MAPK6 UBE2D1 PIK3C3 RP11-311P8.3 NRP1 RP2 STK24 RAB11A RIPK2 MAPK8 MAP3K8 PRKAR1A DHX15 ATP6V1A ABCC5 PIKFYVE PAPOLG SGK1 VPS4B GNA13 TCP1 ACVR1C CXCL6 GNAI1 UBE2G1 DPH6 DYNC1L1 RNASEL ITM2B RAB1A ACTR2 RAB20 PDPK1 HEL-S-69 NEK7 AK5 ABCA10 DDX21 MAP2K1 ARL13B GLB1 ATP2A2 ACBD3 DNAH17 PIK3R4 RAD54B PAPSS2 GK DDX3X
۷۸	تنظیم‌کننده عملکرد مولکولی	۰/۰۰۹۵۵۷۸۱۶	VAV3 RASA1 BOD1L1 ARHGAP6 FNI2 PPP1R12A ZXDC PPP1R12B CCNT2 EP300 GSKIP SEC23A RP2 TLE4 ZMIZ1 PRKAR1A PPP6R3 VEGFA SGK1 MED20 CXCL6 USP6 PSME3 AKIRIN2 NAB1 CCNG2 MTDH CDYL ASAP1 DSCR1 CXCL5 IL15 RICTOR STXB5 AKIRIN1 TBL1XR1 MED14 NCOA6 ARFGAP3 DIS3 RIC1 DOCK8 LAMTOR3 ACAP2 TRIM25 RAP2C IL1B DOCK4 SBF2 APC RALGPS1 C9orf72 MAP2K1 SPATA13 LRRK2 DDX3X FRY PBEF1 ARHGAP21 ABI1 CD109 DAZAP2 CHM NAIP ROCK1 NRP1 ASAH1 MAPK8 PDPK1 TACC1 PRDX3 CPEB2

ARID1A TDP2 MED23 RCBTB2 BNIP2 ANXA5			
EP300 TRAF6 LRRK2 PELI1 ANKIB1 REV3L MAP4K3 SOAT1 PKN2 MAP2K4 ROCK1 MAPK6 UBE2D1 PIK3C3 MAEA VCPKMT RIPK2 CBLL1 MAPK8 TNKS2 KMT5B ACVR1 PAPOLG SGK1 ACVR1C F13A1 CHSY1 UBE2G1 RNF138 REV1 PDPK1 UBR3 TRIM4 AASDHPPT PARP8 AK5 HEL-177 RNF111 RCHY1 SNRK TMEM113 MLKL MAP2K1 B3GNT2 B3GNT5 ZDHHC17 PIK3R4 DAPK1 TLK1 PAPSS2 GK FBXL3 CUL3 HEXB LPCAT2 STK24 PIKFYVE HMFN0839 RNF168 ABAT PJA2 NRP1 PBEF1 MAP3K8 PRKAR1A GALNT7 BST1 PRDM2 TRIM25 RNASEL SH3KBP1 HERC4 NEK7 TNKS MED20 LMO7 CHM	۰/۰۰۹۵۵۷۸۱۶	فعالیت ترانسفر	۷۱
VAV3 RASA1 BOD1L1 ARHGAP6 FNIP2 PPP1R12A PPP1R12B CCNT2 GSKIP SEC23A RP2 PRKAR1A PPP6R3 USP6 PSME3 CCNG2 ASAP1 DSCR1 RICTOR STXBP5 ARFGAP3 DIS3 RIC1 DOCK8 LAMTOR3 ACAP2 DOCK4 SBF2 APC RALGPS1 C9orf72 MAP2K1 SPATA13 LRRK2 DDX3X FRY ARHGAP21 ABI1 CD109 DAZAP2 CHM NAIP ROCK1 NRP1 MAPK8 PDPK1 PRDX3 CPEB2 RCBTB2 BNIP2 ANXA5	۰/۰۱۴۹۵۴۰۹	فعالیت تنظیم کننده آنزیم	۵۵
ADD2 EIF4H ARID1A GNA13 GNAI1 CPEB2 ACTR2 KIAA0256 C4orf16 TPM3 ADD3 SVIL MARCKS MYH9 CPSF6 ACVR1 VPS4B IL1B KRAS RAC1 RNF168 MLKL MTM1 YTHDF3 DDX3X GCH1 RNASEL SDCBP NUP58 PDPK1 SMAD4 FCGR2A PHIP ZNF185 SYNJ1 FCGR3B DISC1 RICTOR LRRK2 APC ERI1 SRP9	۰/۰۱۴۹۵۴۰۹	اتصال کمپلکس حاوی پروتئین	۴۲
HIF1A ELF4 CTCF CSRN2 CUX2 E2F3 NFE2L2 PRDM2 PLAGL1 ELF1 ZNF644 LRRFIP1 GRHL1 TFCEP2 SMAD4 TCF7L2 FOXO1 HHEX BACH1 ZNF518A IKZF1 ZNF267 ZBTB6 ZNF585A HOXA4 MDM4 ZNF254 ZNF492 ZNF625-ZNF20 TLE4	۰/۰۱۴۹۵۴۰۹	فعالیت فاکتور رونویسی متصل شونده به DNA	۳۰
SOAT1 EXOC1 OSBPL8 PACSIN2 SNX16 CLINT1 GOLPH3 TLR4 PITPNC1 SVIL ZFYVE16 DAPP1 SNX13 PLEKHB2 INSIG2 SDCBP WDFY3 ANXA5 MTM1 SNX18 MME LPAR1 PLD1 SNX10 SGK1 SBF2 ASAP1 STX3	۰/۰۱۴۹۵۴۰۹	اتصال لیپیدی	۲۸
LY75 ADGRD1 ACVR1 ACVR1C ADGRE3 TLR4 GPR65 FCGR2A FCGR3B CCR1 F2RL1 AVPR1A FPRL1 P2RY13 LPAR1 ABHD2 MAP2K4 NRP1 RIPK2 MAP2K1 THBD CD46 PTPRE PTPRG LILRA1	۰/۰۱۴۹۵۴۰۹	فعالیت گیرنده سیگنالینگ	۲۵
فرایندهای بیولوژیکی			
LMAN1 TCP1 HEL-S-69 LAMP2 VTA1 ZFYVE16 CNTLN AP5M1 RAB27A CHMP2B SNAP23 RAB18 SEC23A MAPRE1 ARMCX3 SLC6A2 RAB11A SPG11 SNX16 BET1 RIC1 TNKS2 ARHGAP21 GOLPH3 SEC24A TFG WLS TMED5 RAB14 RAB22A TM9SF2 INSIG2 RHOT1 COPB1 USP6 HEATR5A HOOK1 RAB1A C4orf16 SEC24B NEDD1 RAB20 ANP32A SRP9 TEX261 RAB5A SEC24D TMEM87B TRAPPC8 UBASH3B MIA3 SYNJ1 AP1G1 STX3 CEP120 ARL13B MTM1 KPNA4 LRRK2 PIK3R4 CTAGE9 ARFGAP3 CHMP1B CTAGE6 HHEX ATP2A2 CUL3 VAMP3 PLD1 E2F3 TMEM30A VEGFA VPS4B COG3 PDPK1 F2RL1 TLK1 PPP1R12A EXOC5 PTGS2 PIK3C3 SNX10 OSBPL8 TMEM38B NRP1 MYH9 HIF1A CEP192 ABHD17B ERBIN HMGCR PIKFYVE STAM2 RHOQ DYNC1L12 RAC1 ACTR2 PREPL NUP58 DISC1 STXBP5 CHM RASSF5 ROCK1 UBXLN2B SNX13 PACSIN2 VAPA CTCF LAMTOR3 CPSF6 TIA1 GNAI1 APC DNAJC13 LYST TCF7L2 RAD21 TRAPPC11 SNX18 DDX3X MON2 ACAP2 MAP7 HMGXB4 IL1B SDCBP ERP44 HEXB ATP11A RAB2A ASAH1 MAPK8 BST1 PPP6R3 CAND1 GCA SERP1 RAP2C F13A1 ADGRE3 SLC15A4 FCGR2A TP53BP2 DEGS1 HAUS6 CD109 FCGR3B SLBP ANXA5 MAP2K1 GLB1 FPRL1 CEP97 CEP63 MME	۱۴E-۰۰۵/۱	محلی سازی سلولی	۱۵۶
VAPA TFG NDFIP1 ZDHHC17 MAP2K4 CYLD GSKIP RIPK2 TLE4 TNKS2 PRKAR1A LAMTOR3 VEGFA ERBIN INSIG2 PTPN12 ZSWIM6 APC AKIRIN2 SDCBP PPM1B GPR65 FCGR2A TIFA UBASH3B RNF111 FCGR3B IL15 F2RL1 RICTOR MLKL MAP2K1 FPRL1 AKIRIN1 TRAF6 LRRK2 PJA2 HIF1A IL1B TLR4 PUM2 EP300 TMEM33 BST1 ACVR1 USP34 CD46 TRIM25 PSME3 USP15 RALGPS1 ACTR2 HMFN0839 SLC15A4 PDPK1 SMAD4 ASXL2 PHIP MTDH FOXO1 CD109 CDC42SE2 CCR1 RNF168 CRLF3 DDX3X MAP4K3 RRM2B SNX13 PTGS2 OSBPL8 NRP1 PBEF1 DKFZp761E1322 ZMIZ1 KMT5B CUX2 SH2B3 HMGCR NFE2L2 WLS CXCL6 GNAI1 SEC14L1 CHSY1 PTPRE KRAS RASA1 C9orf72 TCF7L2 DISC1 DDIA5 DDX21 KLHL6 ATP2A2 THBD TMEM64 ABAT YTHDF3 PELI1 LPAR1 PTBP1 CUL3 ROCK1 STK24 GOLPH3 GCH1 VAV3 RAC1 HERC4 HHEX USP25 DSCR1 EFHB AP1G1 STX3 TSPEAR TBL1XR1 UBQLN2 HMGXB4 DAPK1 PHF20 ARHGAP6 TAF2 UBE2D1 MYH9 NBN MAPK8 ARHGAP21 GAB1 STAM2 SGK1 RHOQ GNA13 ELF1 RHOT1 RNASEL ABI1 NUP58 TP53BP2 SH3KBP1 METAP1 MDM4 LILRA1	۱۲E-۱۲/۱	تنظیم پاسخ به محرک	۱۴۴
MYH9 METAP1 LAMP2 REV3L SPRTN JKAMP MAP2K4 HIF1A RIPK2 NBN MAPK8 TDP2 VEGFA NFE2L2 SERP1 F13A1 CXCL6 IL1B INSIG2 RNF138 AKIRIN2 RNASEL REV1 TLR4 TIFA TRIM4 UBASH3B CXCL5 CCR1 RAD21	۱۲E-۹۴/۱	پاسخ به استرس	۱۴۳

PRDX3 MLKL FPRL1 LIG4 TRAF6 UBQLN2 RAD54B FAM8A1 SDCBP IL15 ERP44 CUL3 BOD1L1 PUM2 CYLD EP300 SUSD6 STK24 TMEM33 BST1 TRIM25 GCH1 APC SYNCRIP USP15 CPEB2 ACTR2 SLC15A4 FOXO1 MIA3 BACH1 CD109 RNF168 F2RL1 DAPK1 NCOA6 DDX3X RRM2B VAMP3 FNIP2 RAB27A PTGS2 PIK3C3 EXOC1 NRP1 ELF4 SLC6A2 PBEF1 SH2B3 HMGCR ACVR1 CD46 RAB14 EEPD1 SEC14L1 NDFIP1 KRAS G3BP2 RAB20 USP3 ABHD2 PDPK1 UBXN4 HHEX RNF111 DSCR1 ANXA5 RICTOR DDIAS DDX21 AVPR1A MAP2K1 PPM1D ATP2A2 THBD CEP63 ABAT YTHDF3 LRRK2 PIK3R4 TLK1 MDM4 SNAP23 GSKIP KMT5B VAV3 PPM1B RAB1A SMAD4 LYST USP25 DONSON AP1G1 VKORC1L1 PJA2 MAP7 MAP4K3 LY75 LMAN1 MAP3K8 PRKAR1A LAMTOR3 ATP6V1A PLAGL1 GNA13 GNAI1 PSME3 RAC1 NUP58 FCGR2A RAB5A RCHY1 LILRA1			
MYH9 METAP1 C6orf79 PUM2 ATP11A ADD2 SNAP23 PCSK5 SLC6A2 RAB11A DKFZp761E1322 MEST ABHD17B TNKS2 TMEM30A F13A1 INSIG2 TMEM165 SYNCRIP RAC1 ACTR2 GPR65 SLC39A6 RAB5A PHIP ADD3 UBASH3B CDC42EP3 CCR1 F2RL1 BRWD3 PRDX3 AVPR1A STX3 FPRL1 MTM1 ATP2A2 BRWD1 YTHDF3 LRRK2 SVIL LPAR1 HIF1A OSBPL8 VEGFA IL1B USP3 PDPK1 RASA1 TCF7L2 FBXL3 HEXB SOAT1 RAB27A PTGS2 CHMP2B SNX10 MAEA RP11-311P8.3 TMEM38B NRP1 EP300 NBN PBEF1 EIF4G2 CUX2 SH2B3 ERBIN HMGCR NFE2L2 RHOQ GNA13 SERP1 ACVR1C BAZ2B CXCL6 RHOT1 GCH1 KRAS GRHL1 CAPRIN1 RNASEL TLR4 C4orf16 SLC15A4 SMAD4 ASXL2 CDC42SE2 DISC1 CPA3 ANXA5 IL15 RICTOR STXBP5 TRAF6 THBD TMEM64 ABAT MME TNKS MDM4 CUL3 VAV3 LAMP2 ZNF207 PER3 ARHGAP21 GOLPH3 ATP6V1A TCP1 RAB22A DOCK4 NDFIP1 COG3 RAB1A PREPL RAB20 SH3KBP1 HEL-S-69 NEK7 DDIAS TRAPPC11 IKZF1 DDX3X ROCK1 APC FOXO1 SYNJ1 TESMIN G3BP2 ERP44 LMAN1 DIS3 MAPK8 PRKAR1A PPP6R3 CAND1 SGK1 GNAI1 PSME3 ANP32A TP53BP2	۱۱E-۹۰/۳	تنظیم کیفیت بیولوژیکی	۱۴۲
LMAN1 TCP1 HEL-S-69 LAMP2 ZFYVE16 CNTLN SOAT1 ATP11A CHMP2B OSBPL8 RAB18 MAPRE1 ARMCX3 RAB11A SNX16 MEST RIC1 TNKS2 TMEM30A GOLPH3 WLS TMED5 RAB14 RAB22A TM9SF2 INSIG2 USP6 HEATR5A RAB1A NEDD1 RAB20 LYST SRP9 RAB5A TRAPPC8 ABCA10 MIA3 SLBP STXBP5 STX3 ARL13B TVP23B KPNA4 LRRK2 PIK3R4 CTAGE9 CHMP1B CTAGE6 HHEX MAPK8 E2F3 VEGFA IL1B PTPN1C1 ZDHHC17 TLK1 VTA1 VAMP3 HEXB AP5M1 MON2 RAB27A EXOC5 SNX13 PTGS2 PIK3C3 SNX10 EXOC1 SNAP23 NRP1 HIF1A SEC23A CEP192 RP2 RAB2A BET1 ABHD17B LAMTOR3 QKI ERBIN HMGCR SEC24A PIKFYVE STAM2 VPS4B RHOQ SERP1 TRIM25 ACVR1C ATG4C COPB1 HOOK1 COG3 RAC1 PREPL DNAJC13 C4orf16 G3BP2 SEC24B SLC15A4 NUP58 ASXL2 SEC24D AHCTF1 DISC1 F2RL1 AVPR1A AP1G1 CEP120 MTM1 PPID SNX18 ABAT CHM ARFGAP3 RASSF5 PCSK5 ROCK1 UBXN2B PACSIN2 MYH9 VAPA CTCF CPSF6 TIA1 EEPD1 GNAI1 NDFIP1 APC TLR4 PDPK1 TCF7L2 RAD21 DDX3X MAP7 SDCBP UBE2D1 ATP6V1A TP53BP2	۱۰E-۱۱/۵	محلی سازی ماکرومولکول	۱۳۹
VAPA TFG NDFIP1 ZDHHC17 MAP2K4 CYLD GSKIP RIPK2 TLE4 TNKS2 PRKAR1A LAMTOR3 ERBIN INSIG2 PTPN12 APC SDCBP PPM1B GPR65 RAB5A TIFA UBASH3B RNF111 F2RL1 RICTOR MLKL MAP2K1 TRAF6 LRRK2 PJA2 HIF1A IL1B PUM2 EP300 TMEM33 VEGFA ACVR1 USP34 CD46 TRIM25 PSME3 USP15 RALGPS1 TLR4 HMFN0839 PDPK1 SMAD4 ASXL2 PHIP MTDH FOXO1 CD109 CDC42SE2 CRLF3 DDX3X MAP4K3 RRM2B VAMP3 SNX13 PTGS2 OSBPL8 NRP1 PACSIN2 RAB11A ZMIZ1 CUX2 SH2B3 HMGCR WLS SERP1 ACVR1C RHOT1 GNAI1 SEC14L1 CHSY1 PTPRE KRAS LMO7 RAC1 SLC15A4 RASA1 C9orf72 TCF7L2 DISC1 STXBP5 DDIAS DDX21 AVPR1A STX3 ATP2A2 TMEM64 ABAT YTHDF3 MME LIL1 LPAR1 FPRL1 PTBP1 CUL3 ROCK1 BST1 GOLPH3 NFE2L2 PREPL C4orf16 HERC4 HHEX DSCR1 EFHB CCR1 TSPEAR TBL1XR1 UBQLN2 HMGXB4 DAPK1 PHF20 ARHGAP6 TAF2 UBE2D1 NBN ARHGAP21 GAB1 STAM2 SGK1 RHOQ GNA13 ELF1 VAV3 RNASEL TP53BP2 SH3KBP1 METAP1 MDM4	۰۹E-۲۱/۲	تنظیم سیگنالینگ	۱۳۳
ZNF207 CELF2 VAMP3 ROCK1 ADD2 PLD1 PIK3C3 SNAP23 MAPRE1 CEP192 ERI1 DKFZp761E1322 EIF4H CAND1 SENP6 RAB14 RHOQ RSN URB2 RAC1 RAB1A ACTR2 RAB5A ADD3 ASAP1 TRAPPC8 DISC1 CDC42EP3 RAD21 PATL1 CEP120 ARL13B MTM1 AKIRIN1 CEP63 NAP1L1 UBQLN2 LRRK2 SVIL UBXN2B LAMP2 FNIP2 NRP1 EP300 CTCF CPSF6 VEGFA PIKFYVE IL1B APC GPR65 SMAD4 TIFA RASA1 HEL-177 MLKL PPID ATP2A2 YTHDF3 DNAH17 MDM4 DDX3X ARHGAP6 PUM2 PKN2 EXOC5 DIS3 SNX10 PACSIN2 SPG11 PRKAR1A CUX2 CLINT1 TFG VPS4B CENPK GCH1 VAV3 HOOK1 RNASEL TLR4 SDCBP C4orf16 G3BP2 PDPK1 MTDH HAUS6 MFSD14A F2RL1 RICTOR STXBP5 DDX21 CEP97 LPAR1 MARCKS TUBGCP3 TNKS CUL3 SOAT1 RAB27A CHMP2B STAG2	۰۹E-۲۱/۲	بیوزنر اجزای سلولی	۱۳۲

RAB11A NBN SLAIN2 GOLPH3 RAB20 C9orf72 AHCTF1 SPATA13 CHMP1B CYLD SYNJ1 VTA1 TCP1 SKAP2 LMAN1 XRN2 EXOC1 SEC23A RP2 BET1 TLE4 PPP6R3 SEC24A STAM2 PSME3 SEC24B NEDD1 TCF7L2 SEC24D NEK7			
OSTM1 RIPK2 BST1 VEGFA CXCL6 IL1B AKIRIN2 RNASEL RAC1 FCGR2A TIFA TRIM4 UBASH3B FCGR3B CXCL5 CCR1 IL15 TET2 FPRL1 LIG4 AKIRIN1 HIF1A CD46 PUM2 ROCK1 CYLD PIKFYVE TRIM25 GCH1 SYNCRIP USP15 TLR4 SLC15A4 MIA3 F2RL1 TRAF6 DAPK1 NCOA6 SKAP2 VAMP3 RAB27A ADD2 SNX10 MAEA EXOC1 MYH9 EP300 ELF4 NBN PBEF1 DOCK8 MAP3K8 ZMIZ1 KMT5B SH2B3 NFE2L2 NUDCD1 SEC14L1 NDFIP1 VAV3 ABI1 ACTR2 G3BP2 RAB20 PDPK1 CD109 PRDX3 DDX21 MLKL MAP2K1 KLHL6 TMEM64 YTHDF3 LRRK2 PELI1 DDX3X LILRA1 SNAP23 PRKAR1A GOLPH3 PPM1B LYST SH3KBP1 AP1G1 IKZF1 PJA2 HHEX RNF168 CD164 LAMP2 ERP44 HEXB LY75 MAP2K4 ATP11A PLD1 RAB18 SEC23A VAPA ASAH1 MAPK8 LAMTOR3 CAND1 TMEM30A SEC24A GCA RAB14 ELF1 RAP2C COPB1 ADGRE3 PSME3 KRAS DYNC1LI2 SDCBP DNAJC13 SEC24B GPR65 DEGS1 SEC24D SNRK GLB1 THBD MME	۰۹E-۲۱/۲	فرآیند سیستم ایمنی	۱۲۴
BOD1L1 ARHGAP6 PPP1R12A MAP2K4 CYLD RIPK2 PPP6R3 ERBIN GNA13 IL1B USP6 PSME3 CCNG2 UBASH3B MLKL MAP2K1 CCPG1 LRRK2 ROCK1 SNX13 ADD2 EP300 CEP192 NBN RIC1 DOCK8 MAPK8 PRKAR1A CSRN2 CAND1 VEGFA GCH1 APC TLR4 GPR65 PDPK1 MTDH TCF7L2 HHEX PRDX3 TRAF6 SNX18 PIK3R4 DAPK1 LPAR1 DDX3X MAP4K3 FNIP2 PTGS2 FRY PPP1R12B CCNT2 DIS3 OSBPL8 NRP1 HIF1A SEC23A MAPRE1 RP2 DKFZp761E1322 ARHGAP21 MAP3K8 LAMTOR3 SH2B3 HMGCR ACAP2 RAP2C DOCK4 KRAS SBF2 VAV3 AKIRIN2 RCBTB2 ABI1 RALGPS1 BNIP2 SMAD4 RASA1 C9orf72 ASAP1 CD109 DSCR1 DISC1 C4orf3 ANXA5 RICTOR STXBP5 TMEM64 P2RY13 SPATA13 DAZAP2 CHM PELI1 ARFGAP3 NAIP VCPKMT GSKIP CTCF TCP1 TRIM25 ACVR1C NDFIP1 NEK7 EFHB F2RL1 ATP2A2 CPEB2 FPRL1 G3BP2 PCSK5 SGK1 RAB1A AVPR1A	۰۹E-۴۹/۳	تنظیم عملکرد مولکولی	۱۱۳
ANKIB1 FBXL3 LAMP2 JKAMP GALC PUM2 UBE2D1 PIK3C3 DIS3 XRN2 MAEA ERI1 ABHD17B PSME3 NDFIP1 UBE2G1 APC SYNCRIP RAB1A HDC BNIP2 ABHD2 SPOPL UBR3 FEM1C C9orf72 TRAPPC8 RNF111 ABHD3 SYNJ1 RCHY1 PATL1 MTM1 ABAT YTHDF3 UBQLN2 DPYD LRRK2 PIK3R4 UBXLN2B CTSO HIF1A FAM8A1 CUL3 HEXB EP300 ASAH1 NFE2L2 IL1B MTDH RNF168 PRDX3 TET2 SMPDL3A ATP2A2 MME PLD1 CYLD RIPK2 PBEF1 USP42 PPP6R3 HMGCR USP34 VPS4B ATG4C USP6 SBF2 USP15 RNASEL USP3 FOXO1 USP25 DISC1 WDFY3 GLB1 USP32 GK ROCK1 RBM7 RIC1 EIF4G2 PIKFYVE TRIM25 SDCBP UBXLN4 ZYG11B DAPK1 PELI1 MDM4 TBL1XR1 VTA1 ATP6V1A CHMP2B EXOC1 MAPK8 LAMTOR3 STAM2 DYNC1LI2 NUP58 ANP32A RAB5A ARL13B ADO	۰۹E-۷۷/۶	فرآیندهای کاتابولیک	۱۰۴
FBXL3 LAMP2 PER3 RIPK2 MAPK8 VEGFA CXCL6 IL1B ZSWIM6 AKIRIN2 RNASEL RAC1 TLR4 TIFA TRIM4 CXCL5 CCR1 EMB AKIRIN1 IL15 PUM2 CYLD HIF1A BST1 PIKFYVE TRIM25 GCH1 SYNCRIP USP15 SLC15A4 FOXO1 CD109 F2RL1 FPRL1 TRAF6 DAPK1 PELI1 DDX3X VAMP3 RAB27A PTGS2 PIK3C3 EXOC1 NRP1 EP300 CEP192 ELF4 PBEF1 DKFZp761E1322 SH2B3 HMGCR NFE2L2 CD46 RAB14 ACVR1C SEC14L1 NDFIP1 CHSY1 VAV3 ACTR2 G3BP2 RAB20 BNIP2 SMAD4 UBASH3B RICTOR PRDX3 DDX21 AVPR1A MLKL MAP2K1 B3GNT2 PPM1D ATP2A2 THBD ABAT YTHDF3 LRRK2 PIK3R4 LPAR1 MAP2K4 HEL-S-69 STK24 GAB1 ERBIN DOCK4 PPM1B RAB1A LYST MTDH AP1G1 STX3 PJA2 PLD1 MYH9 PRKAR1A LAMTOR3 ATP6V1A PSME3 KRAS PDPK1 FCGR2A SH3KBP1 METAP1	۰۹E-۷۷/۶	پاسخ به محرک خارجی	۱۰۴
LMAN1 TCP1 HEL-S-69 RAB27A PACSIN2 MEST PTP4A1 VEGFA RAP2C ZSWIM6 RAC1 RAB5A UBASH3B STXBP5 AKIRIN1 LRRK2 VAMP3 ROCK1 PLD1 OSBPL8 MAPK8 BST1 TMEM30A RAB14 ACVR1C IL1B USP6 PDPK1 MIA3 CCR1 IL15 F2RL1 FPRL1 PPP1R12A PTGS2 PIK3C3 TMEM38B NRP1 HIF1A RAB11A CBLL1 DOCK8 ABHD17B HMGCR NFE2L2 RHOQ GNA13 SERP1 TRIM25 RHOT1 RNASEL SDCBP C4orf16 SEC24B NUP58 ABHD2 SMAD4 ASXL2 SYNJ1 C4orf3 AVPR1A CEP120 ATP2A2 ABAT LPAR1 RASSF5 ACVR1 UBXLN2B PKN2 EXOC1 STK24 RIC1 CPSF6 GOLPH3 WLS VPS4B EEPD1 GNAI1 DOCK4 NDFIP1 APC TLR4 PREPL DNAJC13 PTPRG TCF7L2 EFHB AP1G1 STX3 PPID SPATA13 YTHDF3 UBQLN2 GAB1 DAPK1 ZFYVE16 MAPRE1 SGK1 TP53BP2 MAP2K1	۰۸E-۶۳/۱	تنظیم مقررات لوکالیزاسیون	۱۰۰

ارزیابی ارتباط ژن‌های هاب با میکرو آرناها

بر اساس نتایج آنالیز داده‌ها، ژن‌های با بیان افزایش و کاهش یافته با برخی از میکرو آرناها ارتباط داشتند. بر این اساس، ژن‌هایی که بیان آن‌ها افزایش یافته بود با hsa-miR-4304-3p، hsa-miR-3613-5p، hsa-miR-323-5p، hsa-miR-505-3p و hsa-miR-3117-3p ارتباط داشتند. در مقابل، ژن‌هایی که بیان آن‌ها کاهش یافته بود با hsa-miR-4795-5p، hsa-miR-4667-3p، hsa-miR-1468-5p و hsa-miR-3177-5p ارتباط داشتند.

بحث

ژن HLTf از طریق مسیر POLI/P53complex/HLTf/ZRANB3 به ژن P53 متصل می‌شود. متعاقباً ژن‌های P53 در بالادست مسیر سیگنالینگ ژن HLTf می‌توانند با سرکوب چرخه سلولی، تکثیر سلولی را مهار کنند. P53 می‌تواند از طریق مسیرهای سیگنالینگ P53/miR192/miR215/CDC7/MAD2L1/C و P53/miR34a/b/c/CDC4/6/Cyclin E.UL5 و P53/miR145/CDK6 تکثیر در سلول‌های اندوتلیال را مهار کند. متعاقباً miR-31a-5p می‌تواند با سرکوب سیگنالینگ مهاری P53، تکثیر را در سلول‌های اندوتلیال القاء کند. از سوی دیگر، P53 می‌تواند آپوپتوز را در سلول اندوتلیال در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ Alm/pSer15p53/Puma/Bax/Bak/Caspase3، 9، القاء کند (۱۴، ۱۵). در مطالعه گائو و همکاران (۲۰۲۵) نشان داده شد ژن HLTf می‌تواند بر روی اختلال در عملکرد سلول‌های جفت نقش داشته باشد. بررسی آن‌ها نشان داد این ژن از طریق مسیرهای ملکولی، باعث اختلال در سلول‌های اندوتلیال می‌گردد (۱۶). ژن SUMO1 از طریق مسیر TLR4/STAT3/SUMO1/Caspase-1 می‌تواند بر القای التهاب در سلول اندوتلیال تأثیر بگذارد. پس از القای التهاب در سلول اندوتلیال، اختلال عملکرد سلول اندوتلیال رخ می‌دهد و در نتیجه منجر به بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشارخون بالا می‌شود. علاوه بر

این، مسیر JAK2/STAT3 در سیگنالینگ بالادست ژن SUMO1 می‌تواند منجر به سنتز کلاسترول شود. همسو با این نتایج، در مطالعه بازیک و همکاران (۲۰۱۷) بیان SUMO1 در بیماران پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان باردار نرمال افزایش یافته بود. بیان این ژن باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن و اختلال در سلول‌های اندوتلیال شده بود. از طرفی نشان داده شد که SUMO1 از طریق اختلال در بیان ژن HIF-1 α باعث بروز هیپوکسی در سلول‌های جفت می‌گردد که در نهایت باعث افزایش بروز رگ‌زایی در بیماران می‌گردد. افزایش رگ‌زایی در سلول‌های جفت منجر به اختلال در جفت و بروز فشار خون در بیماران می‌گردد (۱۷).

کلاسترول همچنین با افزایش عملکرد مولکول فورین و همچنین از طریق مسیر HNE/SGK1/Nedd4-4/2/ENaC (۱۸، ۱۹)، جذب سدیم را افزایش داده و باعث ایجاد فشار خون بالا می‌شود. نتایج مطالعه یائو و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که مسیر سیگنالینگ القاء شده توسط ژن SUMO1 در ایجاد فشار خون بالا مؤثر است (۲۰). ژن KDR می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ BCL6B/KLF4/EGR1/KDR/PI3K/AKT باعث ایجاد رگ‌زایی عروقی شود. در نتیجه، رگ‌زایی عروقی در ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشار خون بالا مؤثر است.

همچنین، مسیر سیگنالینگ MAPK، بیان مولکول‌های چسبندگی و ET-1 را افزایش می‌دهد و با کاهش سیگنالینگ PI3K/eNOS، بیان نیتریک اکساید را کاهش می‌دهد. فشار خون بالا نیز نتیجه افزایش بیان ET-1 و مولکول‌های چسبندگی به‌دلیل مقاومت شریانی است (۲۱، ۲۲). در مطالعه ایریز و همکاران (۲۰۲۰)، یافته‌ها نشان داد که از دست دادن هتروزیگوت عملکرد KDR، نقش مهمی در ایجاد فشار خون بالای خانوادگی دارد (۲۳، ۲۴). ژن SNRPD3 از طریق مسیرهای SUN2/SNRPD3/MAU2/ESPL1/SMC1 و SNRPD3/SMC1/NF-K β می‌تواند به‌ترتیب با القای تکثیر و التهاب در سلول‌های اندوتلیال، رگ‌زایی و اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال را القاء کند.

پیامد رگ‌زایی و اختلال عملکرد سلول اندوتلیال ناشی از ژن SNRPD3، بروز بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشار خون بالا است. علاوه بر این، ژن SNRPD3 در ارتباط با ژن MDM2 می‌تواند نقش منفی در تنظیم مولکول p53 داشته باشد (۲۵، ۲۶). از سوی دیگر، MDM2 در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ PHLPP1/Nrf2/MdM2/FOXO1 نیز می‌تواند منجر به آپوپتوز سلول‌های کلیوی شود. همچنین از طریق آسیب به سلول‌های کلیوی و نقص در عملکرد سیستم رنین-آنژیوتانسین، در ایجاد فشار خون بالا مؤثر است. علاوه بر این، مولکول MDM2 می‌تواند انقباض میوسیت‌های قلبی را در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ گیرنده β -GRK2/MDM2 آدرنرژیک افزایش دهد و متعاقباً بر فشار خون بالا و بروز بیماری‌های قلبی - عروقی تأثیر بگذارد (۲۷).

ژن SOCS3، از طریق مسیر STAT3/P53/P21 می‌تواند آپوپتوز را در سلول‌های اندوتلیال عروقی القاء کند. پس از القای آپوپتوز در این سلول‌ها توسط مسیر سیگنالینگ SOCS3، اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروقی رخ می‌دهد که منجر به بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از فشار خون بالا می‌شود. علاوه بر این، مولکول STAT3 در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ ژن SOCS3 می‌تواند سیگنالینگ ژن SOCS3 را از طریق ROCK1/JAK2/STAT3 به ژن ROCK1 متصل کند. متعاقباً، مسیر سیگنالینگ RhoA/ROCK1/میوزین فسفاتاز که زیر واحد/زنجیره سبک میوزین را هدف قرار می‌دهد، می‌تواند با القای تکثیر در VSMC، منجر به رگ‌زایی و متعاقباً فشار خون بالا شود. مسیر ROCK1/SP1/PKC- γ همچنین می‌تواند به دلیل هیپرتروفی در میوسیت‌های قلبی، فشار خون بالا را القاء کند (۲۸، ۲۹).

نتایج مطالعه کوانگ و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که پلی‌مورفیسم در ژن SOCS3 با بروز فشار خون بالا مرتبط است (۳۰). در مطالعه اوزکان و همکاران (۲۰۱۴) نشان داده شد که کاهش بیان SOCS3 می‌تواند باعث افزایش التهاب و بروز فشار خون در بیماران

گردد (۳۱). ژن CBL می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ Raf/Ras/MAPK باعث تکثیر در سلول اندوتلیال شود. متعاقباً، با القای تکثیر در سلول اندوتلیال، رگ‌زایی رخ می‌دهد و پیامد بیماری قلبی - عروقی، فشار خون بالا است. علاوه بر این، فعال شدن مولکول MAPK در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ ژن CBL از طریق Raf/MEK/P42/44 MAPK/P90RSK/GSK می‌تواند بیان گیرنده LDL را روی سطح سلول اندوتلیال افزایش دهد و منجر به افزایش رسوب کلسترول داخل عروقی شود. در نتیجه، باعث آترواسکلروز و فشار خون بالا می‌شود. از سوی دیگر، مسیر سیگنالینگ MAPK مربوط به MEK1/P42/44 می‌تواند از میوسیت‌های قلبی در برابر آسیب ناشی از خون‌رسانی مجدد قلب محافظت کند. بنابراین، مسیر سیگنالینگ MAPK، اثرات دوگانه‌ای بر بروز فشار خون بالا و همچنین کاهش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی دارد؛ همچنین مانند یک شمشیر دولبه عمل می‌کند (۳۲).

ژن CBL همچنین می‌تواند از طریق مسیر KRAS/HRAS/NRAS/BRAF/RAF-1/SHOC2/MEK1,2/ERK1,2 بیان مولکول KRAS شود (۳۳). همچنین ژن ICAM-1 در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ TNF- α /TNFRI/c-Src/NADPH oxidase/ROS/NF-K β /ICAM-1 می‌تواند التهاب را در EC القاء کند. ژن ICAM-1 همچنین می‌تواند از طریق مسیر VEGFA/TNF- α /ICAM-1 با سیگنالینگ ژن VEGFA ارتباط برقرار کند. متعاقباً، مولکول VEGFA می‌تواند با القای سیگنالینگ Akt/PKE/ERK1/2 و Src/FAK/RhoGTPase، رگ‌زایی عروقی را القاء کند. VEGFA همچنین در پایین‌دست مسیر TSP1/NF-K β /VEGFA فعال می‌شود و ممکن است بر بروز فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی - عروقی ناشی از رگ‌زایی تأثیر بگذارد (۳۴-۳۶).

یافته‌های مطالعه آتام و همکاران (۲۰۱۹)، نقش ژن ICAM-1 را در ایجاد فشار خون بالا، پس از ترومبآمبولی ریوی نشان داد (۳۷). ژن ITGB2

همچنین مطالعه افزایش و کاهش بیان این مسیرها، ژن‌ها و میکروRNAها در بیماران پره‌اکلامپسی شدید و غیر شدید بسیار مفید است و به شناسایی نشانگرهای زیستی تشخیصی کمک می‌کند. از سوی دیگر، برخی از مسیرها، ژن‌ها و میکروRNAها مانند شمشیرهای دولبه عمل می‌کنند و مطالعات بیشتری برای ارزیابی آنها مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از پرسنل دانشگاه علوم پزشکی یاسوج که ما را در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تضاد منافع

در این مطالعه هیچ‌گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود نداشت.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه بررسی بر روی هیچ‌گونه نمونه انسانی و حیوانی انجام نشده است.

حمایت مالی

هیچ‌گونه حمایت مالی از این مطالعه نشده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در تأیید، گردآوری داده‌ها و نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند.

مسئول سنتز اینتگرین- $\beta 2$ است. متعاقباً، می‌تواند با سنتز بتا اینتگرین و القای مسیر FAK/mTORC1 در پایین‌دست این مولکول، تکثیر را در سلول‌های اندوتلیال القاء کند. همچنین، مولکول mTORC1 در پایین‌دست مسیر سیگنالینگ ژن ITGB2 می‌تواند سیگنالینگ ITGB2 را از طریق سیگنالینگ mTORC1/Raptor/LST8/G β L/S6K/MyD88/TRAF6 به ژن TRAF6 متصل کند. محصول ژن TRAF6 در سیگنالینگ پایین‌دست ژن ITGB2، لیگاز یوبیکوئیتین E3 است. این مولکول همچنین می‌تواند از طریق مسیر سیگنالینگ TRAF6/TAK1/MAPK/Nrf2 منجر به هیپرتروفی قلب و متعاقباً فشار خون بالا شود (۳۸، ۳۹). همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که برخی از میکروRNAها در ارتباط ژن‌های هاب نقش داشتند که مهم‌ترین آنها شامل miR-3135-3P، miR-5085 و miR-6-5085 بودند.

بر اساس شواهد نشان داده شده که میکروRNAها در بیولوژی و پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش برجسته ای دارند، نتایج نشان داد که میکروRNAها از طریق فرآیندهای ملکولی از طریق تنظیم بیان ژن‌ها و مسیرهای ملکولی، باعث اختلال در سلول‌های اندوتلیال در بافت جفت می‌گردند. این اختلال می‌تواند منجر به بروز فشار خون در بیماران گردد (۴۰).

نتیجه‌گیری

ارزیابی ژن‌ها و سایر بیومارکرها در شناسایی بیماران پره‌اکلامپسی که مستعد ابتلاء به اختلالات قلبی عروقی هستند، می‌تواند در مدیریت بیماران کمک کننده باشد.

1. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology* 2022; 226(2):S844-66.
2. Magee LA, Nicolaides KH, Von Dadelszen P. Preeclampsia. *New England Journal of Medicine* 2022; 386(19):1817-32.
3. Wheeler SM, Myers SO, Swamy GK, Myers ER. Estimated prevalence of risk factors for preeclampsia among individuals giving birth in the US in 2019. *JAMA Network Open* 2022; 5(1):e2142343-.
4. Tadu S, Yerroju K, Gudey S. A comparative study of coagulation profile in normal pregnancy, mild preeclampsia, and severe preeclampsia patients. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* 2023; 15(1):71-5.
5. Sterrett ME, Austin B, Barnes RM, Chang EY. Optic nerve sheath diameter in severe preeclampsia with neurologic features versus controls. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2022; 22(1):224.
6. Phoswa WN, Khaliq OP. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus). *Oxidative medicine and cellular longevity* 2021; 2021(1):5581570.
7. Larijani SS, Biglari E, Biglarifar R. The correlation between serum sodium levels and preeclampsia severity in pregnant women; a cross-sectional study. *Journal of Renal Injury Prevention* 2025; 14(4):e38440-.
8. Kazemi N, Bordbar A, Bavarsad SS, Ghasemi P, Bakhshi M, Rezaeeyan H. Molecular insights into the relationship between platelet activation and endothelial dysfunction: Molecular approaches and clinical practice. *Molecular Biotechnology* 2024; 66(5):932-47.
9. Gumusoglu SB, Schickling BM, Vignato JA, Santillan DA, Santillan MK. Selective serotonin reuptake inhibitors and preeclampsia: a quality assessment and meta-analysis. *Pregnancy hypertension* 2022; 30:36-43.
10. Rajaei E, Shahbazian N, Rezaeeyan H, Mohammadi AK, Hesam S, Zayeri ZD. The effect of lupus disease on the pregnant women and embryos: a retrospective study from 2010 to 2014. *Clinical rheumatology* 2019; 38(11):3211-5.
11. Yang M, Wang M, Li N. Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2024; 309(5):1815-23.
12. Joshi A, Rienks M, Theofilatos K, Mayr M. Systems biology in cardiovascular disease: a multiomics approach. *Nature Reviews Cardiology* 2021; 18(5):313-30.
13. Shabani M, Eghbali M, Abiri A, Abiri M. Comprehensive microarray analysis of severe preeclampsia placenta to identify differentially expressed genes, biological pathways, hub genes, and their related non-coding RNAs. *Placenta* 2024; 155:22-31.
14. Hampp S, Kiessling T, Buechle K, Mansilla SF, Thomale J, Rall M, et al. DNA damage tolerance pathway involving DNA polymerase ι and the tumor suppressor p53 regulates DNA replication fork progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(30):E4311-9.
15. Zadeh FJ, Mohammadtaghizadeh M, Bahadori H, Saki N, Rezaeeyan H. The role of exogenous Fibrinogen in cardiac surgery: stop bleeding or induce cardiovascular disease. *Molecular biology reports* 2020; 47(10):8189-98.
16. Guo Z, Zhang B, Yang D, Wang L. Multidimensional roles of cfDNA fragmentomics in preeclampsia: from placental hypoxia and TLR9 inflammation to clinical risk stratification. *Frontiers in Medicine* 2025; 12:1539651.
17. Baczyk D, Audette MC, Drewlo S, Levytska K, Kingdom JC. SUMO-4: A novel functional candidate in the human placental protein SUMOylation machinery. *PLoS One* 2017; 12(5):e0178056.
18. Li J, Zhou Y, Liu Y, Dai B, Zhang YH, Zhang PF, et al. Sorafenib inhibits caspase-1 expression through suppressing TLR4/stat3/SUMO1 pathway in hepatocellular carcinoma. *Cancer biology & therapy* 2018; 19(11):1057-64.
19. Xu X, Han K, Zhu J, Mao H, Lin X, Zhang Z, et al. An inhibitor of cholesterol absorption displays anti-myeloma activity by targeting the JAK2-STAT3 signaling pathway. *Oncotarget* 2016; 7(46):75539.
20. Yao Y, Li H, Da X, He Z, Tang B, Li Y, et al. SUMOylation of Vps34 by SUMO1 promotes phenotypic switching of vascular smooth muscle cells by activating autophagy in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2019; 55:38-49.
21. Wang T, Guo Y, Liu S, Zhang C, Cui T, Ding K, et al. KLF4, a key regulator of a transitive triplet, acts on the TGF- β signaling pathway and contributes to high-altitude adaptation of Tibetan pigs. *Frontiers in genetics* 2021; 12:628192.
22. Mukai Y, Wang CY, Rikitake Y, Liao JK. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vascular endothelial cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2007; 292(4):H1937-42.
23. Eyries M, Montani D, Girerd B, Favrolt N, Riou M, Faivre L, et al. Familial pulmonary arterial hypertension by KDR heterozygous loss of function. *European Respiratory Journal* 2020; 55(4).
24. Feizollahi N, Zayeri ZD, Moradi N, Zargar M, Rezaeeyan H. The effect of coagulation factors polymorphisms on abortion. *Frontiers in Biology* 2018; 13(3):190-6.

25. Koedoot E, van Steijn E, Vermeer M, González-Prieto R, Vertegaal AC, Martens JW, et al. Splicing factors control triple-negative breast cancer cell mitosis through SUN2 interaction and sororin intron retention. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* 2021; 40(1):82.
26. Czarnek M, Sarad K, Karaś A, Kochan J, Bereta J. Non-targeting control for MISSION shRNA library silences SNRPD3 leading to cell death or permanent growth arrest. *Molecular Therapy Nucleic Acids* 2021; 26:711-31.
27. Jean-Charles PY, Yu SM, Abraham D, Kommaddi RP, Mao L, Strachan RT, et al. Mdm2 regulates cardiac contractility by inhibiting GRK2-mediated desensitization of β -adrenergic receptor signaling. *JCI insight* 2017; 2(17):e95998.
28. Chen J, Pan J, Wang J, Song K, Zhu D, Huang C, et al. Soluble egg antigens of *Schistosoma japonicum* induce senescence in activated hepatic stellate cells by activation of the STAT3/p53/p21 pathway. *Scientific reports* 2016; 6(1):30957.
29. Oh RS, Haak AJ, Smith KM, Ligresti G, Choi KM, Xie T, et al. RNAi screening identifies a mechanosensitive ROCK-JAK2-STAT3 network central to myofibroblast activation. *Journal of cell science* 2018; 131(10):jcs209932.
30. Kuang D, Dong L, Liu L, Zuo M, Xie Y, Li T, et al. [Retracted] SOCS3 Gene Polymorphism and Hypertension Susceptibility in Chinese Population: A Two-Center Case-Control Study. *BioMed Research International* 2021; 2021(1):8445461.
31. Ozkan ZS, Simsek M, Ilhan F, Devci D, Godekmerdan A, Sapmaz E. Plasma IL-17, IL-35, interferon- γ , SOCS3 and TGF- β levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 27(15):1513-7.
32. Hong Y, Keylock A, Jensen B, Jacques TS, Ogunbiyi O, Omoyinmi E, et al. Cerebral arteriopathy associated with heterozygous variants in the casitas B-lineage lymphoma gene. *Neurology: Genetics* 2020; 6(4):e448.
33. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *The Lancet* 2013; 381(9863):333-42.
34. Lee IT, Luo SF, Lee CW, Wang SW, Lin CC, Chang CC, et al. Overexpression of HO-1 protects against TNF- α -mediated airway inflammation by down-regulation of TNFR1-dependent oxidative stress. *The American journal of pathology* 2009; 175(2):519-32.
35. Thichanpiang P, Harper SJ, Wongprasert K, Bates DO. TNF- α -induced ICAM-1 expression and monocyte adhesion in human RPE cells is mediated in part through autocrine VEGF stimulation. *Molecular vision* 2014; 20:781.
36. Guo ML, Kook YH, Shannon CE, Buch S. Notch3/VEGF-A axis is involved in TAT-mediated proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells: Implications for HIV-associated PAH. *Cell death discovery* 2018; 4(1):85.
37. Ataam JA, Mercier O, Lamrani L, Amsallem M, Ataam JA, Ataam SA, et al. RETRACTED: ICAM-1 promotes the abnormal endothelial cell phenotype in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2019; 38(9):982-996.
38. Li H, Hu S, Pang Y, Li M, Chen L, Liu F, et al. Bufalin inhibits glycolysis-induced cell growth and proliferation through the suppression of Integrin β 2/FAK signaling pathway in ovarian cancer. *American Journal of Cancer Research* 2018; 8(7):1288.
39. Manicassamy S, Pulendran B. Modulation of adaptive immunity with Toll-like receptors. In *Seminars in immunology* 2009; 21(4):185-193.
40. Witvrouwen I, Mannaerts D, Ratajczak J, Boeren E, Faes E, Van Craenenbroeck AH, et al. MicroRNAs targeting VEGF are related to vascular dysfunction in preeclampsia. *Bioscience reports* 2021; 41(8):BSR20210874.

Genes and Molecular Pathways Involved in the Development of Cardiovascular Diseases in Preeclampsia Patients Using Systems Biology Approach

Javad Mohammadi-Asl¹, Parvinsadat Eslamnik², Majid Majidimehr³, Nasim Jafari⁴, Shima Ghezelbash⁵, Arsalan Jalili⁶, Fatemeh Ghiasi⁷, Zahra Asadi Kalameh^{2*}

1. PhD in Medical Genetics, Noorgene Genetic & Clinical Laboratory, Molecular Research Center, Ahvaz, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Yasuj University of Medical Sciences, Yasuj, Iran.
3. M.Sc. of Medical-Surgical Nursing, School of Nursing and Midwifery, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
4. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Preventative Gynecology Diseases Research Center, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Shahid Akbarabadi Clinical Research Development Unit, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
6. PhD in Applied Cell Sciences, Stem Cell and Developmental Biology Department, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, Tehran, Iran.
7. Instructor of Critical Care Nursing, School of Allied Medical Sciences, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Abstract

Received: Aug 28, 2025 Accepted: Nov 26, 2025

Introduction: High blood pressure in preeclampsia is one of the most important complications in these patients, which increases the risk of cardiovascular disease. Given that genes play an important role in the occurrence of blood pressure through biological processes, the use of bioinformatics analysis, which is a new and innovative method, can be effective in identifying influential genes. The present study was conducted with aim to evaluate the role of genes and molecular pathways in the development of cardiovascular diseases in preeclampsia patients.

Methods: The GEO database was used to extract data. The extracted databases included GSE48424, GSE99007, and GSE91189. These data were related to patients with severe and non-severe forms of preeclampsia. The criteria selected for the data included $|\log FC|$ greater than one and $p < 0.05$. Finally, data analysis was performed using the GEO2R tool.

Results: After clustering genes for the dataset, 235 highly expressed genes and 546 low expressed genes were obtained in non-severe and severe forms of preeclampsia. The results showed that the changes in gene expression between patients and healthy individuals were mainly involved in biological processes including inflammation, cell adhesion, and cell metabolism. The genes that had the most important roles and the most correlations with other genes were HLTF, SUMO1, KDR, SNRPD3, DERL2, VCP, EIF4B, NOTCH1, SOCS3, CBL, ICAM-1, ITGB2, STRN, MEF2A, and PTPRC. Also, the most important microRNAs were miR-3135-3P, miR-5085, and miR-6-5085.

Conclusion: Identifying the upstream and downstream pathways of genes can probably help in designing preventive and therapeutic strategies, which requires further studies.

Keywords: Biology System, Cardiovascular Disease, Hypertension, Preeclampsia

Please cite this article as:

Mohammadi-Asl J, Eslamnik P, Majidimehr M, Jafari N, Ghezelbash Sh, Jalili A, et al. Genes and Molecular Pathways Involved in the Development of Cardiovascular Diseases in Preeclampsia Patients Using Systems Biology Approach. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(9):56-72. DOI: 10.22038/ijogi.2025.89527.6485

