NCMBJ
Research article

New Cell Mol Biotech
j.11/43 , 2021

Scan online to view this article

The importance of ErbB signaling pathway in identifying biomarkers influencing the development of coronary artery disease: an in-silico study

Akram Gholipour [1], Farshad Shakerian[2, 3], Ali zahedmehr[3], Shiva Irani [1], Seyed Javad Mowla[4]*, Mahshid Malakootian[2]*

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Cardiovascular Intervention Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Abstract

Aim and Background: Coronary arteries are blood vessels that carry blood to the heart. With plaque forming on the walls of these arteries, the blood supply becomes problematic. The diagnosis of coronary artery disease is very important because of the risks to person's health. The aim of this study is to determine genes with differential expression between CAD patients and normal individuals in the ErbB signaling pathway, as one of the important pathways in the development of this disease, and to investigate their importance in identifying biomarkers of coronary artery disease.

Material and Methods: The raw files of RNA-sequencing of samples of coronary artery patients and normal individuals were obtained from datasets with numbers GSE99985 and GSE100206, respectively, and the steps of sample analysis were performed. Genes with different expression in R program were isolated with DESeq2 package. Then, functional analysis of genes including signaling pathways, biological processes and genes with different expression in the ErbB pathway and how they change were examined.

Results: The results demonstrated upregulation of 1069 genes and downregulation of 851 genes among samples. In addition, functional analysis revealed that genes such as *CAMK2D*, *SHC3*, *ERBB3*, *NRG4*, *RPS6KB2*, *MAPK1*, *BRAF*, *AREG* and *CRK* had differentially expression among patients could affect ErbB signaling pathway as well.

Conclusion: Molecular studies can help to achieve the reliable biomarkers of coronary artery disease which is important for biomedical research, drug development and clinical applications.

Key words: coronary artery disease, ErbB signaling pathway, genes biomarkers , Iau Science

Corresponding author:
First: Department of Molecular Genetics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran,
second: Cardiogenetic Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: sjmowla@yahoo.com; malakootian@rhc.ac.ir

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی
دوره ۱۱ - شماره۴۳ - تابستان ۱۴۰۰
NCMBJ
مقاله پژوهشی

برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

اهمیت مسیر سیگنالینگ ErbB در شناسایی بیومارکرهای تأثیرگذار بر توسعه بیماری عروق کرونری: یک مطالعه in-silico

اکرم قلی پور[۱] ، فرشاد شاکریان[۲،۳]، علی زاهدمهر[۳]، شیوا ایرانی[۱]، سید جواد مولی [۴*] ،مهشید ملکوتیان[۲*]

۱. گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات کاردیو ژنتیک، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات مداخلات قلبی و عروقی ، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۴. دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه ژنتیک مولکولی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: عروق کرونری، عروق خونی هستند که خون را به قلب منتقل می‌کنند. با ایجاد پلاک در دیواره این رگ‌ها، عمل خون‌رسانی با مشکل مواجه می‌شود. تشخیص بیماری عروق کرونری به‌دلیل خطراتی که برای سلامتی شخص دارد، بسیار مهم است. هدف از این مطالعه بررسی ژن‌های دارای تفاوت بیان بین بیماران و افراد نرمال در مسیر سیگنالینگ ErbB، به‌عنوان یکی از مسیرهای مهم در ایجاد این بیماری و بررسی اهمیت آن‌ها در شناسایی بیومارکرهای بیماری عروق کرونری است.

مواد و روش‌ها: ابتدا فایل‌های خام حاصل از RNA-sequencing نمونه‌های بیماران عروق کرونری و افراد نرمال، به‌ترتیب از دیتاست‌های با شماره GSE99985 و GSE100206 به‌دست آمده و مراحل آنالیز نمونه‌ها انجام شد. ژن‌های دارای تفاوت بیان در زبان برنامه‌نویسی R و با پکیج DESeq2 جداسازی شد. سپس آنالیز عملکردی ژن‌ها از جمله مسیرهای سیگنالینگ، فرآیندهای بیولوژیکی و ژن‌های دارای تفاوت بیان در مسیر ErbB و نحوه تغییرهای بیان آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ۱۰۶۹ ژن در بین نمونه های موردنظر دارای افزایش بیان و ۸۵۱ ژن نیز کاهش بیان داشتند. به‌علاوه با بررسی آنالیزهای عملکردی مشخص شد ژن‌هایی مانند *CAMK2D*، *SHC3*، *ERBB3*، *NRG4*، *RPS6KB2*، *MAPK1*، *BRAF*، *AREG* و *CRK* از جمله ژن‌هایی هستند که هم در بیماران تغییرهای بیانی را نشان می‌دادند و هم مسیر سیگنالینگ ErbB را تحت تأثیر قرار می‌دادند.

نتیجه‌گیری: درنهایت، بررسی‌های مولکولی دقیقتر منجر به دست‌یابی به ژن‌های قابل اعتماد برای شناسایی بیومارکرهای بیماری عروق کرونری خواهد شد که برای تحقیقات زیست پزشکی، توسعه دارو و کاربردهای بالینی ضروری است.

واژگان کلیدی: بیماری عروق کرونری، مسیر سیگنالینگ ErbB، بیومارکرهای ژنی ،Iau Science

مقدمه

بیماری عروق کرونری (CAD)[1] شایع‌ترین علت مرگ در کشورهای صنعتی به‌شمار می‌رود که شیوع آن به‌سرعت در حال افزایش است (۱). در بیماران عروق کرونری، به‌دلیل ایجاد پلاک آرترواسکلروزیس در سرخرگ‌های تاجی، تنگ و باریک می‌شوند (استنوزیس) و عضلات قلب از رسیدن خون و اکسیژن کافی محروم می‌گردند (۲).

نویسنده مسئول اول:
دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه ژنتیک مولکولی، تهران، و مرکز تحقیقات کاردیو ژنتیک، مرکز آموزشی، تحقیقاتی
نویسنده مسئول دوم:
درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
پست‌الکترونیکی:malakootian@rhc.ac.ir،sjmowla@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۱/۲۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۰۷

[1] Coronary Artery Disease

فرآیند ایجاد پلاک آرترواسکلرزیس بدین‌صورت است که کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم[2] (LDL) وارد اندوتلیوم ناکارآمد می‌شود (که به‌عنوان مثال در اثر سیگار کشیدن یا دیابت آسیب می‌بیند و این با کاهش تولید اکسید نیتریک (NO) منعکس می‌شود) و توسط ماکروفاژ و سلول‌های عضلانی صاف اکسید می‌شود. آزاد شدن عوامل رشد و سیتوکین‌ها و تنظیم بیش از حد مولکول‌های چسبندگی، مونوسیت‌های بیش‌تری را جذب می‌کند. سلول‌های فوآم (ناشی از ماکروفاژهای پر از لیپید) جمع شده و سلول‌های عضلانی صاف تکثیر می‌شوند که نتیجه آن رشد پلاک است. نفوذ سلول‌های التهابی، مرگ سلول‌های عضله صاف از طریق آپوپتوز و تخریب ماتریس از طریق پروتئولیز (ماتریکس توسط متالوپروتئینازهای- MMP)، پلاک آسیب‌پذیر با یک کلاهک فیبری نازک و یک هسته نکروتیک غنی از لیپید ایجاد می‌کنند. پارگی پلاک می‌تواند باعث ایجاد ترومبوز شود که منجر به انسداد رگ می‌شود (۳). از آنجا که مارکرهای موجود برای پیش‌بینی خطر فردی ایجاد بیماری CAD کافی نیستند، افزایش درک ما از پاتوفیزیولوژی CAD و مسیرهای توسعه دهنده آن اهمیت بیش‌تری پیدا می‌کند.

خانواده گیرنده‌های ErbB از چهار گلیکوپروتئین غشایی تیروزین کیناز نوع ۱ تشکیل شده‌اند که از نظر ساختاری همولوگ هستند و توالی‌های بسیار محافظت شده‌ای دارند. گیرنده‌های ErbB برای جنبه‌های مهم رشد قلب موردنیاز است (۴،۵). مطالعه‌ها نشان داده است که تنظیم غیرطبیعی این مسیر می‌تواند باعث پیشرفت بیماری‌های بسیاری به‌خصوص بیماری‌های قلبی شود. بررسی‌ها نشان داده که ژن‌های مسیر سیگنالینگ ErbB به‌طور قابل توجهی پس از تجزیه پروتئولیتیک ماتریکس خارج سلولی افزایش می‌یابند و در نتیجه به‌راحتی در جریان خون قابل اندازه‌گیری هستند (۸-۶). هم‌چنین مطالعه‌های قبلی نشان داد که خانواده ErbB در پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی و آترواسکلروز مانند استرس اکسیداتیو و تورم ماکروفاژ نقش دارند (۹،۱۰). در نتیجه با وجود اهمیت مسیر سیگنالینگ ErbB، هدف از این مطالعه بررسی ژن‌های دارای تغییر بیان در بیماران عروق کرونری با روش بیوانفورماتیکی است تا بتوان بازیگران جدیدی را در جهت تشخیص هر چه سریع‌تر بیماری عروق کرونری شناسایی نمود.

مواد و روش‌ها

به‌دست آوردن دیتاست و نمونه‌های مورد بررسی

دیتاست استفاده شده در مطالعه حاضر از پایگاه داده NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) به‌دست آمد. نمونه‌های RNA-sequencing برای بیماران با شماره GSE99985 و افراد نرمال با شماره GSE100206 دانلود شد. این نمونه‌ها حاصل بررسی پروفایل بیانی بیماران و افراد نرمال در نمونه‌های خون استخراج شده هستند (۱۱).

آنالیز بیوانفورماتیکی داده‌های خام نمونه‌ها

در ابتدا فایل‌های خام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار FastQC مورد بررسی قرار گرفت تا از نظر کیفیت خوانش‌ها بررسی شوند. سپس برای از بین بردن توالی‌های آداپتور و خوانش-های نامناسب از Trimmomatic, version 0.36 استفاده شد. هم‌ردیف کردن توالی‌ها با ژنوم hg38 توسط HISAT2, version 2.1.0 انجام گرفت. در ادامه، RefSeq به‌دست آمده از پایگاه داده UCSC ، به‌عنوان رفرنس annotation برای ژن‌ها مورد استفاده قرار گرفت. میزان خوانش هر ژن نیز با HTSeq, version 0.9.1 آنالیز شد. با استفاده از پکیج DESeq2 در زبان برنامه نویسی R، بررسی کنترل کیفیت نمونه‌ها و هم‌چنین ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونه‌های hESC- CM، با در نظر گرفتن دو پارامتر log2FoldChanges $\neq 1$ و adjusted P values < 0.05، مشخص شدند تا در ادامه آنالیزها، از آن‌ها استفاده شود.

آنالیز عملکردی برای ژن‌های دارای تفاوت بیان

با استفاده از پایگاه داده KEGG[3]، مسیرهای مهمی که ژن-های دارای تفاوت بیان بین نمونه‌های نرمال و بیمار در آن دخیل بودند مورد بررسی قرار گرفت و ژن‌های دخیل در این مسیرها جدا شدند. هم‌چنین با استفاده از پایگاه داده Enrichr نیز مسیرهای بیولوژیکی مهم برای ژن‌های دارای تفاوت بیان مشخص شد. در ادامه با استفاده از پکیج DESeq2 و در نظر گرفتن فاکتورهای log2FoldChanges $\neq 1$ و adjusted P values < 0.05،

[2] Low-density lipoprotein

[3] Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

میـزان تغییرهـای ژن‌هـای مهـم دخیـل در مسـیر ErbB مشخص شد.

نتایج

ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونـه‌هـای بیمـاران و نرمال

بررسی‌های کنترل کیفیت نمونـه‌هـای بیمـاران و نرمـال بـا استفاده از نمودارهای boxplot، PCA[4] و نمودار heatmap مورد بررسی قرار گرفت. نمودار boxplot کـه در شـکل1A نشان داده شـده اسـت، یـک روش اسـتاندارد بـرای نمـایش توزیع داده‌ها است که براساس شاخص‌های آمـاری کوچـک-ترین مقدار، چارک اول، میانـه، چـارک سـوم و بـزرگ‌تـرین مقدار ساخته شده است. هم‌چنین این نمـودار مـی‌توانـد در مورد وجود داده‌های دورافتـاده یـا پـرت، اطلاعـاتی بدهـد و مقدار آن‌ها را تعیین کند. همان‌گونه که از نمـودار مشـخص است، نمونه‌های بیماران و افراد نرمال، تفاوت زیـادی بـا هـم نداشته و قابل بررسی هسـتند و داده‌هـای دور افتـاده در آن وجود ندارد. نمودار PCA کـه در شـکل 1B مشـخص شـده است به ما کمک می‌کنـد تـا واریـانس موجـود در مجموعـه داده‌ها را بررسی کـرده و بـیش‌تـرین تغییرهـا در داده‌هـا را تعیین می‌کند. نمودار PCA به‌خـوبی مشـخص کننـده ایـن است که کدام نمونه‌ها با یکدیگر اختلاف معناداری داشـته و چگونگی جدا شدن نمونه‌ها را نشان می‌دهد. در نتیجه امکان بررسی ژن‌های این نمونه‌ها برقـرار اسـت. بـرای نشـان دادن اینکه نمونه‌ها و تکرارهای آن‌ها به یکدیگر شباهت دارند نیـز نمودار heatmap رسم شد که در شـکل 1C قابـل ملاحظـه است. این نمودار با بررسی هم‌بستگی هر ژن در بین نمونه‌ها این مسئله را مشخص می‌کند که هر نمونه و تکرار آن‌هـا بـا یکدیگر دسته‌بندی شده‌اند و هرچه خطوط رسـم شـده بـه-یکدیگر نزدیک‌تر باشند، شباهت بیش‌تر نمونه‌ها بـه یکـدیگر را نشان خواهد داد. در واقع این نمودار از جملـه تسـت‌هـای کاربردی است که یک دید گرافیکی از رفتار ژن‌ها را نمـایش می‌دهد.

نتایج ما نشان داد که ۱۰۶۹ ژن در بین نمونه‌هـای بیمـاران دارای افـزایش بیـان و ۸۵۱ ژن نیـز کـاهش بیـان داشـتند. نمودار آتشفشانی در شـکل ۲ میـزان ژن‌هـای دارای تفـاوت بیان را در بین نمونه‌های مورد بررسی نشان داده است.

نتایج آنالیز عملکردی ژن‌های دارای تفاوت بیان

نتـایج آنـالیز فرآینـدهای بیولـوژیکی[5] (BP) ژن‌هـای دارای تفاوت بیـان در بـین نمونـه‌هـای ذکـر شـده بررسـی شـد و مشخص شد که ژن‌ها در فرآیندهای بیولوژیکی مانند تنظیم مثبت فسفریلاسیون ترئونین، تنظیم فرآیندهای متـابولیکی، دگرانولاسیون پلاکت‌ها، تنظـیم منفـی اتصـال‌هـای سـلولی دخالت دارند کـه در شـکل ۳، فرآینـدهای بیولـوژیکی مهـم ایجاد کننده توسط ژن‌های بـا تفـاوت بیـان مشـخص شـده است.

در ادامـه، آنـالیز مسـیرهای سـیگنالینگ در پایگـاه داده KEGG نشان داد که ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونه-های بیماران و افراد نرمال بـیش‌تـر در مسـیرهای تنظیمـی مهمی مانند مسیرهای تأثیرگذار بر پلاکت و ایجاد نوتروفیل، مسیر ماتریکس خـارج سـلولی و Focal adhesion، مسـیر PI3K-Akt، مسیر ErbB، مسـیر TGF-beta نقـش دارنـد که مسیرهای مهم به‌همراه ژن‌های دارای تغییرهای بیانی که در بین نمونه‌های بیمار و نرمال تأثیرگذار بودند در جـدول ۱ نشان داده شده است.

پس از بررسی مسـیرهای مهـم تأثیرگـذار در ایـن بیمـاری، مشخص شد که مسیر ErbB از جمله مسـیرهای تأثیرگـذار در توسعه بیماری عروق کرونری است. ژن‌های مهمی کـه در بین نمونه‌های بیمار و نرمـال در ایـن مسـیر نقـش داشـتند عبـارت بودنـد از ژن‌هـای *CAMK2D*، *SHC3*، *NRG4*، *RPS6KB2*، *MAPK1*، *AREG* و *CRK* بودند که در بـین بیماران افزایش بیان داشته و ژن‌های *ERBB3* و *BRAF* که در بین نمونه‌هـای بیمـار کـاهش بیـان داشـتند کـه میـزان افزایش و کاهش هر ژن به‌همـراه padj value در جـدول ۲ مشخص شده است.

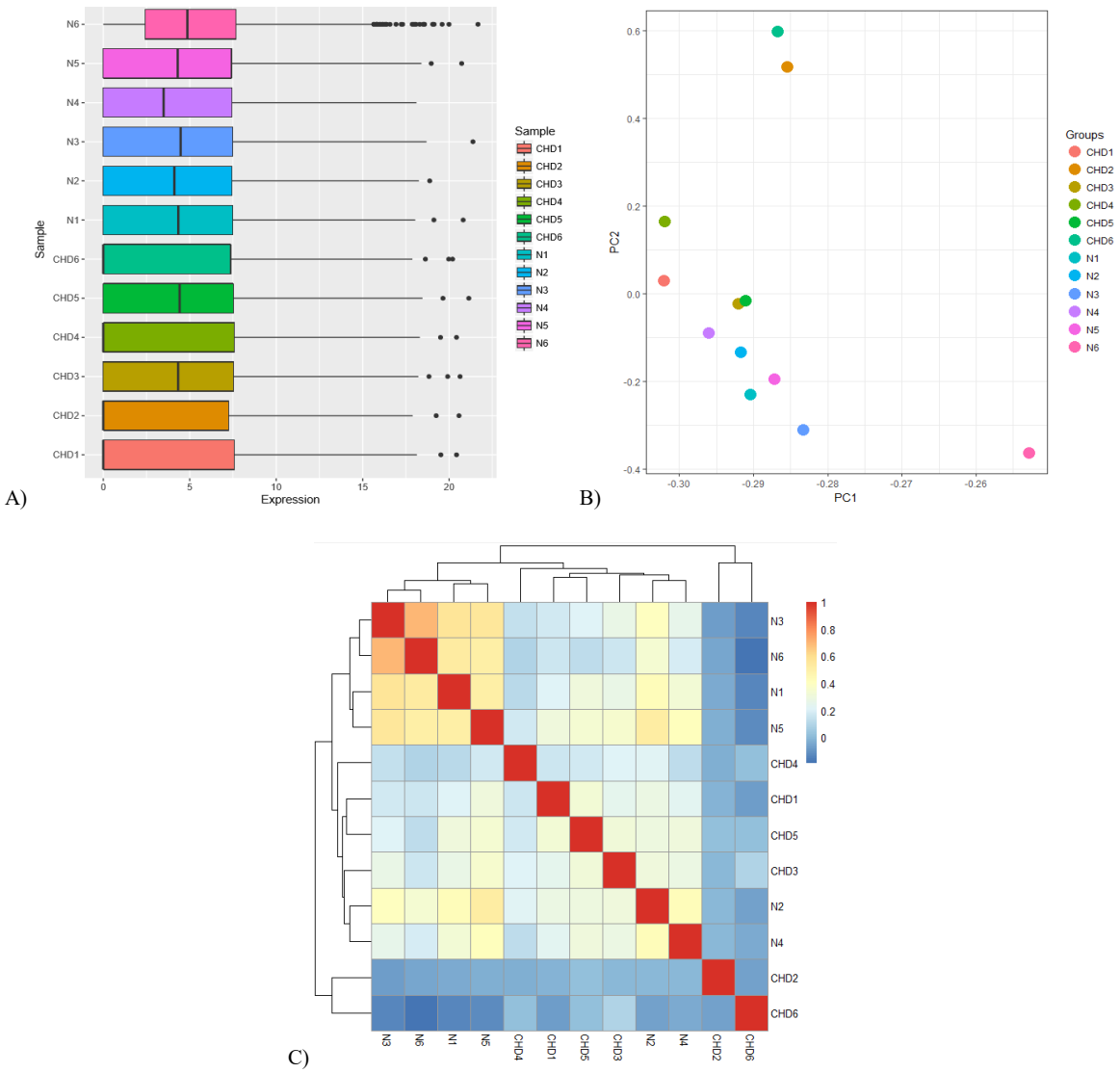
درنتیجه مشخص شد که مسیر سیگنالینگ ErbB و ژن‌های دخالت کننده در این مسیر، در توسعه بیماری عروق کرونری نقش مهمی ایفا می‌نمایند.

بحث

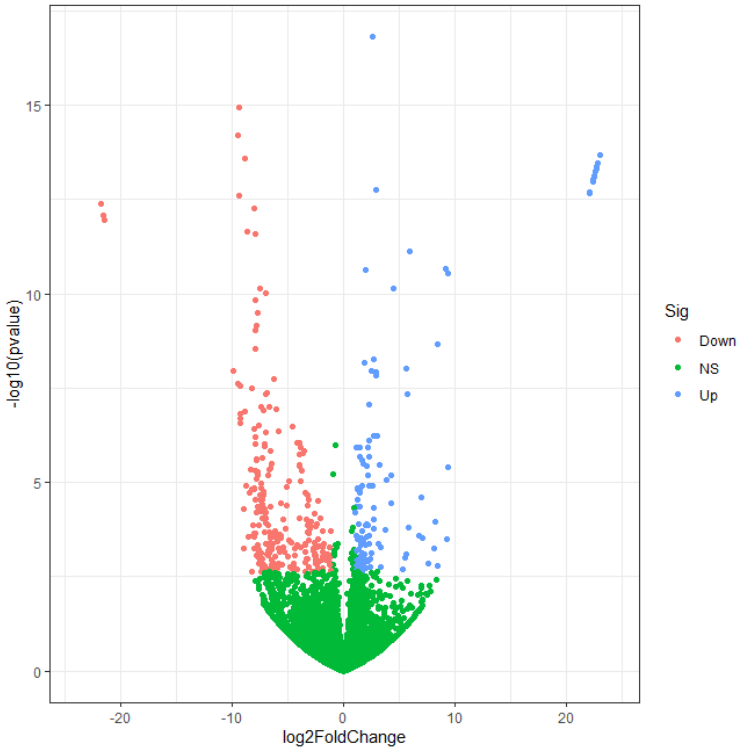
بیماری عروق کرونری یا انسـداد عـروق کرونـر کـه بـه‌طـور معمول به‌دلیل تصـلب شـرایین ایجـاد مـی‌شـود مـی‌تواننـد شریان‌ها را مسدود کرده یا به عروق آسیب برساند که باعث

[4] Principal component analysis

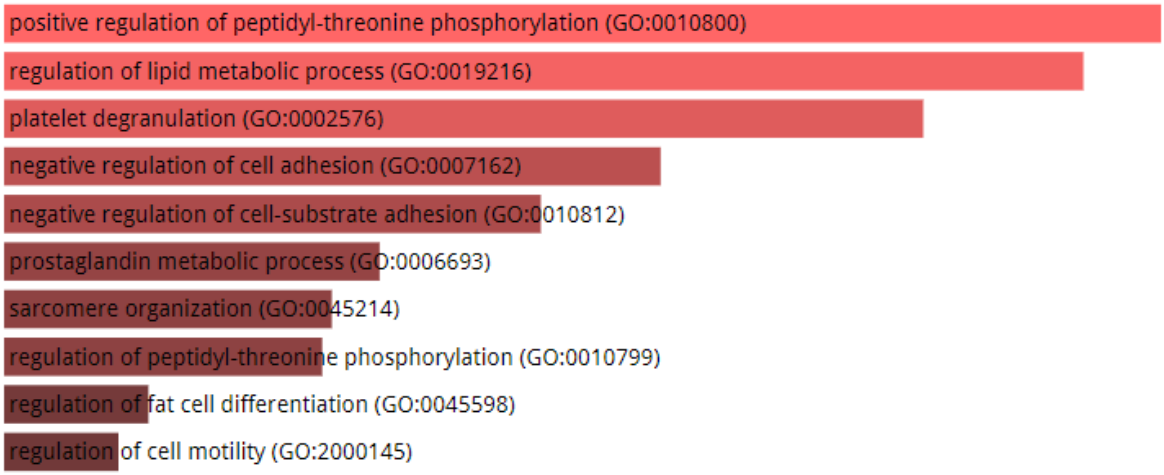
[5] Biological process



شکل ۱- A) نمودار boxplot برای نمونه‌های بیماران و نرمال که عدم حضور داده‌های پرت، نشان دهنده کیفیت نمودار است.B) نمودار PCA برای نمونه-های بیماران و نرمال که ۶ نمونه نرمال و ۶ نمونه بیمار به‌صورت نقاطی مشخص شده‌اند. C) نمودار heatmap برای نمونه‌های بیماران و نرمال



شکل ۲- نمودار آتشفشانی ژن‌های دارای تفاوت بیان. نقاط قرمز نشان‌دهنده ژن‌های دارای کاهش بیان و نقاط آبی نشان‌دهنده ژن‌های با افزایش بیان هستند. نقاط سبز گ نیز ژن‌هایی هستند که تفاوت بیان خاصی را از لحاظ پارامتر log2FoldChange نشان نمی‌دهند.



شکل ۳- آنالیز فرآیندهای بیولوژیکی (BP) ژن‌های دارای تفاوت بیان در بین نمونه‌های بیمار و نرمال

جدول۱- مسیرهای مهم به‌همراه ژن‌های دارای تغییرهای بیان در بین نمونه‌های بیمار و نرمال

Pathway	Combined Score	Genes
Neutrophil extracellular trap formation	33.66	ITGB3, ITGA2B, NCF4, H2AC16,MPO, CASP4,H2BS1,MAPK1, CTSG, ELANE, AZU1,SELP, ,SLC25A6, TLR1
ECM-receptor interaction	13.55	SDC4, ITGB3, THBS1, GP5, FRAS1, IBSP, COL6A2, CHAD, CD36, FREM1
Platelet activation	4.09	MYLK2, GUCY1A1, ITGB3, ADCY1, GP5, GNAI1, MYL12B, PTGS1,COL3A1, STIM1,FZRL23
PI3K-Akt signaling pathway	3.06	IR51, LPAR4, FOXO3, AREG, THBS1, RPTOR, FGF7, BCL2L11, IBSP, CHAD, MAPK1, PCK2, IL4R, BDNF, LPAR5, MTCP1, ATF4, TLR2
Focal adhesion	2.70	MYLK2, SHC3, ITGB3, TNC, ILK, BRAF, THBS4, COL6A2, CRK
ErbB signaling pathway	1.۰۵	CAMK2D, SHC3,ERBB3, NRG4, RPS6KB2, MAPK1, BRAF, AREG, CRK
TGF-beta signaling pathway	0.66	LEFTY1, TGFB1, MAPK1, INHBB, TNF, THBS1, HAMP, BMP6,
Circadian rhythm	0.59	PRKAG2, RORA, RORB
mTOR signaling pathway	0.33	WNT10B, CAB39, IRS1, WNT7A, BRAF, TNF, RPTOR, DEPTOR, EIF4E2
MAPK signaling pathway	0.20	DUSP4, TGFB1, BDNF, EFNA5, STK4, TNF, ELK4, FGF16, PDGFC

جدول ۲- میزان افزایش و کاهش ژن‌های تأثیرگذار در مسیر ErbB

Gene	Log2foldchange	padj value	Significant
CAMK2D	4.11	1.360619e-13	Upregulation
SHC3	21.45	1.360619e-13	Upregulation
ERBB3	-4.25	1.360619e-13	Downregulation
NRG4	22.58	4.509532e-11	Upregulation
RPS6KB2	1.38	0.02016722	Upregulation
MAPK1	3.08	1.360619e-13	Upregulation
BRAF	-4.90	1.360619e-13	Downregulation
AREG	3.35	1.360619e-13	Upregulation
CRK	2.70	1.360619e-13	Upregulation

کاهش یا توقف جریان خون در عضله قلب می‌شود درنتیجه بررسی و دست‌یابی به مارکرهای تشخیصی دقیق و اختصاصی بسیار حائز اهمیت است (۱۲). مطالعه‌ها بر روی مدل‌های حیوانی مختلف نشان داده اند که مسیر سیگنالینگ ErbB در پاتوژنز و ایجاد تصلب شرایین و بیماری‌های قلبی و عروقی نقش داشته است (۱۴،۱۳). در مطالعه حاضر، با بررسی ژن‌های دارای تفاوت بیان در مسیر بیماری عروق کرونری مشخص شد که ژن‌های *CAMK2D*، *SHC3*، *NRG4*، *RPS6KB2*، *MAPK1*، *AREG* و *CRK* در بیماران، دارای افزایش بیان بوده که در مسیر سیگنالینگ ErbB نقش داشتند.

مطالعه‌ها نشان داده است که ژن *CAMK2D* از جمله ژن-هایی است که فعالیت و بیان آن در بافت قلبی آسیب دیده و بسیاری از مدل‌های حیوانی هایپرتروفی قلبی و نارسایی‌های قلبی افزایش پیدا می‌کند که افزایش بیان در این ژن منجر به افزایش استرس پاتولوژیک و ایجاد سلول‌های قلبی بی‌نظم و افزایش کلسیم سیتوپلاسمی و افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۷-۱۵). مطالعه‌های زیادی بر روی ژن *SHC3* و

ارتباط آن با بیماری‌های قلبی انجام نشده بود اما در یک بررسی مشخص شد نقص در ژن‌های خانواده SHC می‌تواند با تأثیر بر مسیر سیگنالیگ انسولین، می‌تواند منجر به بیماری‌های قلبی مادرزادی شود (۱۸). ژن نوروگلین ۴ (*NRG4*) به‌عنوان یک آدیپوکاین ترشحی جدید شناخته شده است که ممکن است از ایجاد چاقی و اختلال‌های متابولیکی محافظت کند. در بررسی توسط جیانگ و همکارانش مشخص شد که غلظت NRG4 در خون، می‌تواند در شناسایی بیماران در معرض خطر CVD نقش داشته باشد (۱۹). در ادامه، بررسی‌ها نشان داد که جهش های ژنتیکی در ژن *MAPK1* می‌تواند از جمله فاکتورهای خطر در ایجاد بیماری CAD باشد (۲۰). بررسی‌ها بر روی ژن *AREG* نشان داد که این ژن به‌طور قابل توجهی رشد سلول‌های عضله‌ای صاف عروقی (VSMCs) را افزایش می‌دهد که رشد این سلول‌ها در توسعه بیماری CAD بسیار مهم است و هم‌چنین این ژن توسط مونوسیت‌ها و ماکروفاژها بیان می‌شود و در نتیجه افزایش بیان این ژن باعث افزایش فاکتورهای التهابی و انسداد بیش‌تر عروق می‌شود (۲۲،۲۱). در ارتباط با ژن *RPS6KB2* و *CRK* و تأثیر آن‌ها بر ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی تحقیقاتی صورت نگرفته بود.

هم‌چنین در این مطالعه مشخص شد که ژن‌های *ERBB3* و *BRAF* در بیماران دارای کاهش بیان بودند و مسیر سیگنالینگ ErbB را تحت تأثیر قرار می‌دادند. در ارتباط با تغییرهای بیانی ژن *BRAF* و تأثیر آن بر بیماری‌های قلبی و عروقی مطالعه‌ای انجام نشده بود. با بررسی بر روی تحقیقات اخیر در ارتباط با ژن *ERBB3* مشخص شد تکثیر این ژن به متابولیسم کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C) مربوط است که LDL-C نقش بسزایی در پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی دارد (۲۴،۲۳). یک بررسی بر روی این ژن مشخص کرد که ژنوتیپ CT و آلل rs877636 C در ErbB3 می‌تواند یک نشانگر خطر CAD برای جمعیت هان در چین باشد (۲۵).

نتیجه‌گیری

در نتیجه به‌طورکلی با بررسی‌های انجام شده مشخص شده است که ژن‌های تأثیرگذار در مسیر سیگنالینگ ErbB می‌توانند در توسعه بیماری CAD نقش مهمی داشته باشند. بنابراین پیشنهاد می‌شود که بیان هر یک از ژن‌های پیشنهادی در این مطالعه، در بین نمونه‌های بیماران عروق کرونری مورد سنجش قرار گیرد.

منابع

1. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. WHO 2004.

2. Faxon DP, Creager MA, Smith SC, Pasternak RC, Olin JW, Bettmann MA. Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. Circulation 2004 109(21): 2595–604.

3. Choudhury R.P, Fuster V, Fayad Z.A. Molecular, cellular and functional imaging of atherothrombosis. Nature Rev. Drug Discov 2004, 913–925.

4. Schroeder JA, Jackson LF, Lee DC, Camenisch TD. Form and function of developing heart valves: Coordination by extracellular matrix and growth factor signaling. J Mol Med 2003;81(7):392–403.

5. Rohrbach S, Niemann B, Silber RE, Holtz J. Neuregulin receptors erbB2 and erbB4 in failing human myocardium -- depressed expression and attenuated activation. Basic Res Cardiol 2005 100(3):240–9.

6. Meric-Bernstam F, Johnson AM, Dumbrava EEI, Raghav K, Balaji K, Bhatt M, Murthy RK, Rodon J, Piha-Paul SA. Advances in HER2-targeted therapy: novel agents and opportunities beyond breast and gastric cancer. Clin Cancer Res 2019 25:2033–41.

7. Tse C, Gauchez AS, Jacot W, Lamy PJ. HER2 shedding and serum HER2 extracellular domain: biology and clinical utility in breast cancer. Cancer Treat Rev 2012 38:133–42.

8. Pernas S, Tolaney SM. HER2-positive breast cancer: new thera- peutic frontiers and overcoming resistance. Ther Adv Med Oncol 2019 11.

9. Beltowski J, Jazmroz-Wisniewska A. Transactivation of ErbB receptors by leptin in the cardiovascular system: mechanisms, consequences and target for therapy. Curr Pharm Des 2014 20:616–24

10. Wang L, Huang Z, Huang W, Chen X, Shan P, Zhong P, Khan Z, Wang J, Fang Q, Liang G, Wang Y. Inhibition of epidermal growth factor receptor attenuates atherosclerosis via decreasing infammation and oxidative stress. Sci Rep 2017 8:45917.

11. Shengli L, Yuchen L, Bing Ch. exoRBase: a database of circRNA, lncRNA and mRNA in human blood exosomes. Nucleic Acids Res 2018 46: 106-112.

12. Huang T, Yang B, Zheng J, Li G, Wahlqvist ML, Li D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. Ann Nutr Metab 2012 60(4): 233–40.

13. Beltowski J, Jazmroz-Wisniewska A. Transactivation of ErbB receptors by leptin in the cardiovascular system: mechanisms, consequences and target for therapy. Curr Pharm Des 2014 20:616–24.

14. Schreier B, Gekle M, Grossmann C. Role of epidermal growth factor receptor in vascular structure and function. Curr Opin Nephrol Hypertens 2014 23:113–21.

15. Zhang T. The deltaCisoform ofCaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. Circ Res 2003 92:912–919.

16. Gwathmey J.K. Abnormal intracellular calcium handling in myocardium from patients with end-stage heart failure. Circ Res 1987 61:70–76.

.17. Maack C. Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increasedactivity ofrac1-GTPase and represents a tar getforstatin treatment. Circulation 2003 108:1567–1574.

Zhiling L, Longjiang X, Jiang L. Down-regulation of the insulin signaling pathway by SHC may relate with congenital heart disease in Chinese populations, Clin Sci (Lond) 2020 134(3): 349–358.

Jie J, Mingzhu L, Yanfang X. Circulating neuregulin 4 levels are inversely associated with subclinical diovascular disease in obese adults. Sci Rep 2016 (6).

Nan G, Nan Z, Liqiu Y, Xufen C, Jiawang W, Yunfei W. Correlation between genetic polymorphisms hin the MAPK1/HIF-1/HO-1 signaling pathway and risk or prognosis of perimenopausal coronary ery disease. Clin Cardiol 2017 40:597–604.

Kato M, Inazu T, Kawai Y, Masamura K, Yoshida M, Tanaka N, Miyamoto K, Miyamori I. aphiregulin is a potent mitogen for the vascular smooth muscle cell line, A7r5. Biochem Biophys Res mmun 2003 301:1109–1115.

Dreux A.C, Lamb D.J, Modjtahedi H, Ferns G.A. The epidermal growth factor receptors and their nily of ligands: Their putative role in atherogenesis. Atherosclerosis 2006 186:38–53.

Prigent SA, Lemoine NR, Hughes CM, Plowman GD, Selden C, Gullick WJ. Expression of the bB-3 protein in normal human adult and fetal tissues. Oncogene 1992 7: 1273-8.

Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, Heath SC, Timpson NJ, jjar SS, Stringham HM, Strait J, Duren WL, Maschio A, Busonero F, Mulas A, Albai G, Swift AJ, orken MA, Narisu N, Bennett D, Parish S, Shen H, Galan P, Meneton P, Hercberg S, Zelenika D, Chen M, Li Y, Scott LJ, Scheet PA, Sundvall J, Watanabe RM, Nagaraja R, Ebrahim S, Lawlor DA, Ben-lomo Y, DaveySmith G, Shuldiner AR, Collins R, Bergman RN, Uda M, Tuomilehto J, Cao A, Collins , Lakatta E, Lathrop GM, Boehnke M, Schlessinger D, Mohlke KL, Abecasis GR. Newly identified i that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. Nat Genet 2008 40: 161-169.

Buamina M, Xiang X, Yi-Tong M, Zhen-Yan F, Yi-Ning Y, Xiao-Mei L, Fen L, Bang-Dang Ch, n-Tao G. Association between ErbB3 genetic polymorphisms and coronary artery disease in the Han l Uyghur populations of China, Int J Clin Exp Med 2015 8(9):16520-16527.