

نقش بیومارکری ژن‌های CH25H و GYPE در بیماری استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت

چکیده

دریافت: ۱۴۰۲/۰۳/۰۳ ویرایش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۰ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۲/۰۴/۰۱

زمینه و هدف: استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید هر دو بیماری مفاصل هستند و همچنین علل بسیار متنوعی دارند. با توجه به رویکردهای درمانی متفاوت OA و RA، تشخیص دقیق نوع آرتریت بسیار مورد توجه است. مطالعه حاضر با هدف یافتن بیان ژن و معرفی بیومارکر مولکولی قابل اعتماد برای OA و RA انجام شد.

روش بررسی: مجموعه داده‌های ریزآرایه به شماره GSE27390 به دست آمد. تجزیه و تحلیل بیان افتراقی بین گروه OA و RA با استفاده از GEO2R انجام شد و ژن‌های دارای تفاوت بیان با بررسی دو فاکتور $\logFC \geq 1$ و $P < 0.05$ جدا شدند. مسیرهای سیگنالینگ با استفاده از پایگاه‌های داده Enrichr تعیین شد. در ادامه ژن‌های دارای بیشترین تغییر بیان معرفی شد. این بررسی از نوع مطالعه بیوانفورماتیکی بوده و از تاریخ مهر ۱۴۰۱ تا فروردین ۱۴۰۲ به‌طور مشترک در دانشگاه علوم پزشکی بم و مرکز آموزشی تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی انجام شده است.

یافته‌ها: در این بررسی نتایج نشان داد که ۵۰۸۳ ژن دارای تفاوت بیان معنادار بودند. تجزیه و تحلیل مسیرهای سیگنالینگ نشان داد که مسیرهای التهابی در این بیماری مهم بوده و همچنین مشخص شد که دو ژن CH25H و GYPE می‌تواند توانایی جداسازی روماتوئید آرتریت را از استئوآرتریت داشته باشد.

نتیجه‌گیری: در مجموع، داده‌های ما نشان داد که ژن‌ها می‌توانند به‌عنوان نشانگرهای زیستی جدید با سودمندی بالقوه در تشخیص RA و OA عمل کنند و به‌عنوان بیومارکرهای مولکولی جدید برای تشخیص این دو بیماری در نظر گرفته شوند.

کلمات کلیدی: نشانگرهای زیستی، بیماری‌های مفصلی، استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید.

اکرم قلی‌پور^۱، مهشید ملکوتیان^۱،
مازیار اویسی^{۲*}

۱- مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک، مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.
۲- گروه ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بم، بم، ایران.

* نویسنده مسئول: کرمان، دانشگاه علوم پزشکی بم، گروه ارتوپدی.

تلفن: ۰۳۴-۳۲۴۸۳۲۹۶

E-mail: maziar.oveisee@gmail.com

مقدمه

بافت‌های مفصلی فرد ایجاد می‌شود و از بیماری‌های خودایمنی بدن هست که در این دسته از بیماری‌ها، سیستم ایمنی به بافت زنده سالم حمله می‌کند و بافت‌های سالم بدن فرد را به‌عنوان عامل بیگانه خارجی می‌شناسد. در روماتوئید آرتریت زنان بیشتر از مردان در معرض ابتلا هستند، ریه‌ها و چشم‌ها هم از اندام‌هایی هستند که در RA می‌توانند درگیر بیماری شوند. این بیماری کودکان را هم درگیر می‌کند. عواملی مختلفی از جمله تغییرات هورمونی و ژنتیک در بروز و پیشرفت این بیماری نقش دارند. از علایم اصلی این بیماری

التهاب یک یا چند مفصل که باعث تورم، درد و ناتوانی در انجام حرکات آزادانه مفاصل آسیب دیده می‌شود، آرتریت نامیده می‌شود. آرتریت‌ها براساس اتیولوژی به دو دسته التهابی و غیرالتهابی طبقه‌بندی می‌شوند. آرتریت التهابی که به‌عنوان روماتوئید آرتریت (Rheumatoid arthritis, RA) هم‌شناخته می‌شود، از پیچیده‌ترین انواع آرتریت است. این بیماری به‌دلیل حمله سیستم ایمنی فرد به

از نمونه Bone marrow بیماران RA، ۱۰ نمونه از سلول‌های مونونوکلئار به‌دست آمده از نمونه Bone marrow بیماران OA می‌باشد که پروفایل بیانی ژن‌هایی که به‌طور متفاوت بین نمونه‌های OA و RA بیان می‌شدند، توسط GEO2R (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/geo2r>) مورد بررسی قرار گرفتند. پارامترهای آماری جهت تعیین ژن‌های دارای تفاوت بیان معنادار در بررسی دیتاست ذکر شده، $\log_{2}FC \geq 1$ و $P < 0.05$ بودند.

آنالیز عملکردی ژن‌های دارای بیشترین تغییر بیان: برای یافتن مسیرهای سیگنالینگ که بیشترین تغییر بیان ژن‌ها را داشته باشند، ژن‌های دارای $\log_{2}FC \geq 2$ جداسازی شده و مسیرهای سیگنالینگ معنادار (با در نظر گرفتن پارامتر آماری $P < 0.001$) با پایگاه داده Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/enrich>) در بخش KEGG مورد بررسی قرار گرفت.

به‌دست آوردن ژن‌های با بیشترین کاهش و افزایش بیان در بیماری OA و RA: در ادامه با بررسی فاکتورهای آماری $\log_{2}FC \geq 1$ و $P < 0.05$ ژن‌های دارای بیشترین افزایش بیان و همچنین بررسی فاکتور $\log_{2}FC \leq -1$ و $P < 0.05$ ژن‌های دارای بیشترین کاهش بیان جهت ارایه مارکرهای تشخیصی احتمالی معرفی شد.

یافته‌ها

ژن‌های دارای تفاوت بیان بین گروه RA-OA، بررسی حاصل از دیتاست با شماره GSE۲۷۳۹۰ نشان داد که تعداد ۵۰۸۳ ژن دارای تغییر بیان معنادار بین OA و RA بودند که که نمودار آتشفشانی آنها در نمودار ۱ نشان داده شده است و اسامی آنها در جدول ضمیمه ۱ قرار گرفته است.

مسیرهای سیگنالینگ مهم در دو گروه OA و RA: ژن‌های دارای تفاوت بیان معنادار با $\log_{2}FC \geq 2$ و $P < 0.05$ در پایگاه داده KEGG مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که مسیرهای التهابی مانند Natural killer cell Antigen processing and presentation Th17 cell IL-17 signaling pathway mediated cytotoxicity differentiation و Cytokine-cytokine receptor interaction از جمله مسیرهای سیگنالینگ اصلی در بیماری OA و RA می‌باشد که از جمله مسیرهای التهابی می‌باشند (جدول ۱).

خستگی و ضعف عضلانی است. بزرگسالان مبتلا به این نوع آرتریت اغلب حتی در انجام امور روزانه زندگی نیز با مشکلاتی مواجه هستند.^{۲۱}

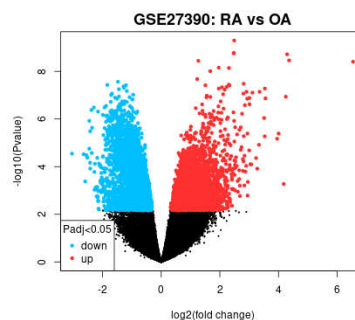
آرتریت غیرالتهابی که با نام استئوآرتریت (Osteoarthritis, OA) شناخته می‌شود بیماری است که در اثر ساییدگی و پارگی در طی زمان ایجاد می‌شود و غضروف میان مفاصل شروع به شکسته شدن می‌کند. در برخی از مواقع این روند به شدت و با سرعت بالایی انجام می‌شود. درحالی‌که استئوآرتریت در دسته آرتریت‌های غیرالتهابی قرار می‌گیرد، اما در نهایت با التهاب مفاصل همراه است که در اثر ساییدگی (سایش) انتهای استخوان‌ها به هم به دلیل عدم وجود غضروف سالم ایجاد می‌شود. فعالیت‌های روزانه مداوم، اضافه وزن، بالا رفتن سن که باعث ایجاد فشار و استرس بر روی مفاصل می‌شوند و در نهایت تجزیه غضروف در ایجاد و پیشرفت OA نقش دارند. درحالی‌که مراقبت از افراد مسن مبتلا به استئوآرتریت با چالش‌های بسیاری همراه است.^{۲۲-۲۳} OA شایع‌تر از RA است. اگر چه هر دو در نهایت شامل التهاب در مفاصل هستند، اما RA باعث التهاب بسیار بیشتر می‌شود. تا همین اواخر، محققان بر این باور بودند که التهاب یکی از ویژگی‌های OA نیست و محققان هنوز در حال بررسی نقشی که این التهاب در این بیماری ایفا می‌کند (آیا علت یا نتیجه این بیماری است) هستند.^{۲۴}

با توجه به رویکردهای درمانی متفاوت برای هر آرتریت، تشخیص دقیق نوع آرتریت در پزشکی از اهمیت بالایی برخوردار است. استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت هر دو بیماری هستند که مفاصل را درگیر می‌کنند، درحالی‌که علل بسیار متفاوتی دارند. هدف از انجام این مطالعه بدست آوردن بیومارکرهای احتمالی است که بتوان با استفاده بررسی بیان آنها بیماری OA و RA را از یکدیگر جدا کرد.

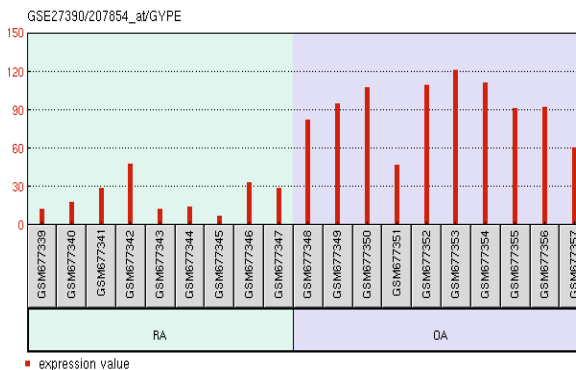
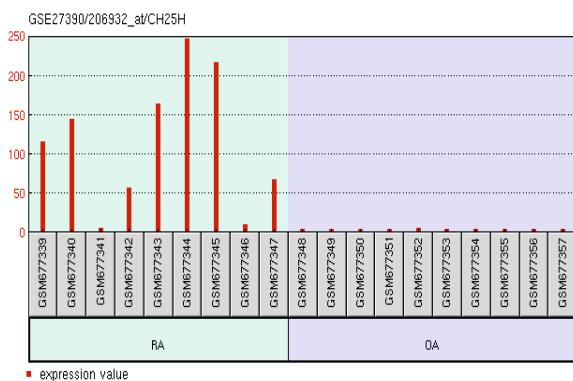
روش بررسی

به‌دست آوردن نمونه‌های مورد بررسی: دیتاسیت استفاده شده در مطالعه حاضر با شماره GSE۲۷۳۹۰، از پایگاه داده NCBI gene (GEO) expression omnibus دانلود شد. نمونه‌ها حاصل از تجزیه و تحلیل ریزآرایه شامل ۹ نمونه از سلول‌های مونونوکلئار به‌دست آمده

با بررسی پارامترهای آماری $\log_{2}FC$ و P مشخص شد که ژن CH25H با $\log_{2}FC=6.5413697$ و $P=0.0000289$ در بین بیماران RA دارای افزایش بیان و در بیماران OA کاهش بیان را داشت. همچنین مشخص شد که ژن GYPE با $\log_{2}FC=-3.0424936$ و $P=0.018498$ در بین بیماران RA دارای کاهش بیان و در بیماران OA افزایش بیان را نشان داد. در نتیجه این دو ژن می‌توانند به‌عنوان مارکرهای تشخیصی که بین این دو بیماری نیز تفاوت بیان دارند، معرفی شوند (نمودار ۲A-B).



نمودار ۱: نمودار آتشفشانی ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونه‌های OA-RA



نمودار ۲: A) ژن CH25H در بین بیماران RA دارای افزایش بیان و در بیماران OA کاهش بیان را داشت. B) ژن GYPE در بین بیماران RA دارای کاهش بیان و در بیماران OA افزایش بیان را نشان داد.

جدول ۱: مسیرهای سیگنالینگ مهم در بین ژن‌های دارای تفاوت بیان نمونه‌های OA-RA

Combined score	Odds Ratio	Adjusted p-value	P	Name	Index
۹۰/۵۸	۹/۵۱	۰/۰۰۶۲۹۹	۰/۰۰۰۰۷۱۸	Antigen processing and presentation	۱
۱۳۲/۹۷	۱۸/۷۵	۰/۰۰۴۹۱۳	۰/۰۰۰۰۸۳۲۷	Pantothenate and CoA biosynthesis	۲
۳۶/۸۸	۵/۴۶	۰/۰۰۵۱۹۱	۰/۰۰۰۱۱۷۳	Natural killer cell mediated cytotoxicity	۳
۴۱/۱۴	۶/۳۷	۰/۰۰۵۵۴۹	۰/۰۰۱۵۶۸	IL-17 signaling pathway	۴
۳۲/۷۲	۵/۵۶	۰/۰۰۸۱۶۱	۰/۰۰۲۷۶۶	Th17 cell differentiation	۵
۱۶/۷۵	۳/۱۸	۰/۰۱۱۹۸	۰/۰۰۵۱۹۳	Cytokine-cytokine receptor interaction	۶
۱۸/۹۶	۳/۷۸	۰/۰۱۱۹۸	۰/۰۰۶۶۶۲	RNA transport	۷
۱۹/۱۵	۴/۱۰	۰/۰۱۱۹۸	۰/۰۰۹۳۵۳	Signaling pathways regulating pluripotency of stem cells	۸

بحث

تنظیم‌کننده کاتابولیک متابولیسم کلاسترول در سلول‌های غضروفی می‌تواند در پاتوژنز استئوآرتریت نقش داشته باشد.^{۲۵} همچنین Li و همکارانش مشخص کردند که miR-10a-3p می‌تواند ویژگی‌های OA را از طریق هدف قرار دادن محور CH25H/CYP7B1/ROR α بازیابی کند که این مطالعات هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر در ارتباط با اهمیت این ژن در بیماری استئوآرتریت می‌باشد. اما تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با بررسی نقش این ژن در بیماری RA انجام نشده است.^{۲۶} در مطالعات دیگر مشخص شد ژن‌های MAT2A، NSA2، بیماری RA کاهش می‌یابند.^{۲۷-۲۹} همچنین در مطالعه حاضر مشخص شد که ژن GYPE در بین بیماران RA دارای کاهش بیان و در بیماران OA افزایش بیان را نشان داد. تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با این ژن در بیماری‌های OA و RA انجام نشد.

هر دو OA و RA آشکارا با التهاب مفاصل همراه هستند.^{۳۰،۳۱} همچنین در این مطالعه مشخص شد که مسیرهای التهابی از جمله Natural killer cell، Antigen processing and presentation، Th17 cell، IL-17 signaling pathway mediated cytotoxicity و differentiation و Cytokine-cytokine receptor interaction و مسیرهای مهم در بیماری OA و RA می‌باشند. Li و همکارانش مشخص کردند که مسیرهای سیگنالینگ التهابی شامل مسیر سیگنالینگ کموکاین، برهمکنش گیرنده سایتوکین-سایتوکین، و مسیر سنجش DNA سیتوزولی زمینه ساز پاتوژنز RA و OA هستند.^{۳۲} از آنجا که تشخیص دقیق به درمان بهتر بیماری کمک می‌کند، به‌دست آوردن روش‌ها و مارکرهای جدید بسیار اهمیت دارد. در نتیجه بررسی ژن‌های این مسیر نیز می‌تواند در به‌دست آوردن بیومارکرهای مختص این دو بیماری مفید باشد.

در نهایت این مطالعه با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیکی، ژن‌های دارای تفاوت بیان بین بیماری‌های OA و RA نشان داد ژن‌ها و مسیرهای التهابی در این دو بیماری مهم بوده و برای آشکارسازی چنین تنظیم‌کننده‌هایی، باید شبکه تنظیم‌کننده مولکولی بیماری‌ها کاملاً بررسی کنیم، تا شواهد جدیدی در مورد شبکه تنظیمی بیماری‌های OA و RA ارائه شود، همچنین پیشنهاد می‌شود که برای تایید اثر ژن‌های گزارش شده در این مطالعه بیان این ژن‌ها و عملکرد آنها هم به‌صورت آزمایشگاهی تایید شوند. سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) طرح تحقیقاتی تحت

تجزیه و تحلیل پروفایل بیان ژن اکنون به‌طور گسترده برای بهبود تشخیص و یافتن مسیرهای جدید درگیر در پاتوژنز بیماری‌های ارتوپدی مختلف از جمله دیسک بین مهره‌ای، سندرم تونل کارپ، OA و RA استفاده می‌شود.^{۸-۱۱} علیرغم مکانیسم‌های مختلف که باعث ایجاد OA و RA می‌شود، نتایج ما نشان داد که تفاوت بیان برخی از ژن‌ها، قادر هست RA را از OA در سطح مولکولی متمایز کند. آنالیزهای دقیق‌تر تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیکی در این پژوهش نشان داد که افزایش بیان CH25H و کاهش بیان GYPE توانایی جداسازی روماتوئید آرتریت را از استئوآرتریت دارد. همچنین مشخص شد که مسیرهای التهابی از جمله مهمترین مسیرهای درگیر در هر دو بیماری OA و RA می‌باشد.

مطالعات پیشین نشان دادند که در مقایسه نمونه‌های روماتوئید آرتریت و استئوآرتریت با نمونه‌های نرمال ژن‌های متعددی بیان متمایز دارند.^{۱۰-۱۲} Lu و همکاران نشان دادند که ژن KLRB1 به‌طور بالقوه واسطه‌های کلیدی پاتوژنز RA و نشانگرهای تشخیصی RA هستند.^{۱۳} ژن ITGAX به‌عنوان ژن‌های خطر بیماری خودایمنی شناخته می‌شود.^{۱۴} مطالعات نشان داد که سلول‌های B سینوویال CD79a مثبت ممکن است نشانگر زیستی مفیدی برای فعالیت بیماری‌های بافت‌شناسی در RA باشند.^{۱۸،۱۹} افزون‌براین، Yoshida و همکاران نشان دادند که یک حلقه بازخورد مثبت شامل TNF α /ADAMTS-4 و sSema4D/IL-6 ممکن است به پاتوژنز RA کمک کند.^{۲۰} افزون‌براین، HTR2B نشانگرهای خاصی در استئوآرتریت مرتبط با سن از طریق آپوپتوز و التهاب سلول‌های سینوویال استئوآرتریت است.^{۲۱} Hu و همکاران نشان دادند که TLR7 با سلول‌های ایمنی مختلف مرتبط است و نشانگرهای تشخیصی بالقوه و اهداف درمانی برای OA هستند.^{۲۲} IL-1 در کشف پروتئازهای مسئول تخریب غضروف در OA بسیار تأثیرگذار بود.^{۲۳،۲۴} در این پژوهش مشخص شد که ژن CH25H در بین بیماران RA دارای افزایش بیان و در بیماران OA کاهش بیان معناداری را دارد. تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تفاوت بیانی این ژن در دو نمونه OA و RA به‌صورت همزمان صورت نگرفته است. اما Choi و همکاران نشان دادند که CH25H-CYP7B1-ROR α به‌عنوان یک

حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بم و مرکز تحقیقات کاردیوژنتیک مرکز آموزشی، تحقیقاتی و درمانی قلب و عروق شهید رجایی اجرا شده است.

عنوان "نقش عوامل التهابی در تفاوت بین استئوآرتریت و روماتوئید آرتریت" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بم در سال ۱۴۰۱ به کد IR.MUBAM.REC.1401.087 می‌باشد که با

References

- Choy E. Understanding the dynamics: pathways involved in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51(suppl 5):v3-11.
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003;423(6937):356-61.
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *The Lancet* 2011;377(9783):2115-26.
- Xue F, Zhang C, He Z, Ding L, Xiao H. Analysis of critical molecules and signaling pathways in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Molecular Medicine Reports* 2013;7(2):603-7.
- Pullig O, Weseloh G, Ronneberger DL, Käkönen SM, Swoboda B. Chondrocyte differentiation in human osteoarthritis: expression of osteocalcin in normal and osteoarthritic cartilage and bone. *Calcified tissue international* 2000;67:230-40.
- Drissi H, Zuscik M, Rosier R, O'Keefe R. Transcriptional regulation of chondrocyte maturation: potential involvement of transcription factors in OA pathogenesis. *Molecular Aspects of Medicine* 2005;26(3):169-79.
- Roivainen A, Söderström KO, PERILÄ L, Aro H, Kortekangas P, Merilahti-Palo R, Yli-Jama T, Toivanen A, Toivanen P. Oncoprotein expression in human synovial tissue: an immunohistochemical study of different types of arthritis. *Rheumatology* 1996;35(10):933-42.
- Malakootian, M., et al., Potential roles of circular rnas and environmental and clinical factors in intervertebral disc degeneration. *Environmental Health Engineering and Management Journal* 2022. 9(2): p. 189-200.
- Kang L, Dai C, Wang L, Pan X. Potential biomarkers that discriminate rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on the analysis and validation of datasets. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2022;23(1):319.
- Lu QY, Han QH, Li X, Li ZC, Pan YT, Liu L, Fu QG. Analysis of differentially expressed genes between rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on the gene co-expression network. *Molecular medicine reports* 2014;10(1):119-24.
- Xu Y, Huang Y, Cai D, Liu J, Cao X. Analysis of differences in the molecular mechanism of rheumatoid arthritis and osteoarthritis based on integration of gene expression profiles. *Immunology Letters* 2015;168(2):246-53.
- Xiong Y, Mi BB, Liu MF, Xue H, Wu QP, Liu GH. Bioinformatics analysis and identification of genes and molecular pathways involved in synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *Medical Science Monitor: international medical journal of experimental and clinical research* 2019;25:2246.
- Cai P, Jiang T, Li B, Qin X, Lu Z, Le Y, Shen C, Yang Y, Zheng L, Zhao J. Comparison of rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA) based on microarray profiles of human joint fibroblast-like synoviocytes. *Cell biochemistry and function* 2019;37(1):31-41.
- Lin J, Wu G, Zhao Z, Huang Y, Chen J, Fu C, Ye J, Liu X. Bioinformatics analysis to identify key genes and pathways influencing synovial inflammation in osteoarthritis. *Molecular Medicine Reports* 2018;18(6):5594-602.
- Zhang R, Yang X, Wang J, Han L, Yang A, Zhang J, Zhang D, Li B, Li Z, Xiong Y. Identification of potential biomarkers for differential diagnosis between rheumatoid arthritis and osteoarthritis via integrative genome-wide gene expression profiling analysis. *Molecular Medicine Reports* 2019;19(1):30-40.
- Lu J, Bi Y, Zhu Y, Huipeng S, Duan W, Zhou J. CD3D, GZMK, and KLRB1 are potential markers for early diagnosis of rheumatoid arthritis, especially in anti-citrullinated protein antibody-negative patients. *Frontiers in Pharmacology* 2021;12:726529.
- Couste B, Agarwal SK, Gourh P, Guedj M, Mayes MD, Dieude P, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, Cracowski JL. Association study of ITGAM, ITGAX, and CD58 autoimmune risk loci in systemic sclerosis: results from 2 large European Caucasian cohorts. *The Journal of Rheumatology* 2011;38(6):1033-8.
- Mo YQ, Dai L, Zheng DH, Zhu LJ, Wei XN, Pessler F, Shen J, Zhang BY. Synovial infiltration with CD79a-positive B cells, but not other B cell lineage markers, correlates with joint destruction in rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology* 2011;38(11):2301-8.
- Bugatti S, Vitolo B, Caporali R, Montecucco C, Manzo A. B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers. *BioMed research international* 2014.
- Yoshida Y, Ogata A, Kang S, Ebina K, Shi K, Nojima S, Kimura T, Ito D, Morimoto K, Nishide M, Hosokawa T. Semaphorin 4D contributes to rheumatoid arthritis by inducing inflammatory cytokine production: pathogenic and therapeutic implications. *Arthritis & Rheumatology* 2015;67(6):1481-90.
- Lu X, Fan Y, Li M, Chang X, Qian J. HTR2B and SLC5A3 are specific markers in age-related osteoarthritis and involved in apoptosis and inflammation of osteoarthritis synovial cells. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2021;8:691602.
- Hu Y, Wu Y, Gan F, Jiang M, Chen D, Xie M, Jike Y, Bo Z. Identification of Potential Therapeutic Target Genes in Osteoarthritis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022.
- Van den Berg WB, Van de Loo FA, Zwarts WA, Otterness IG. Effects of murine recombinant interleukin 1 on intact homologous articular cartilage: a quantitative and autoradiographic study. *Annals of the rheumatic diseases* 1988;47(10):855-63.
- Lefebvre V, Peeters-Joris C, Vaes G. Modulation by interleukin 1 and tumor necrosis factor α of production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research* 1990;1052(3):366-78.
- Choi WS, Lee G, Song WH, Koh JT, Yang J, Kwak JS, Kim HE, Kim SK, Son YO, Nam H, Jin I. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature* 2019;566(7743):254-8.
- Li X, Zhang L, Shi X, Liao T, Zhang N, Gao Y, Xing R, Wang P. MicroRNA-10a-3p improves cartilage degeneration by regulating CH25H-CYP7B1-ROR α mediated cholesterol metabolism in knee osteoarthritis rats. *Frontiers in Pharmacology* 2021;12:690181.
- Panayiotidis MI, Stabler SP, Ahmad A, Pappa A, Legros Jr LH, Hernandez-Saavedra D, Schneider BK, Allen RH, Vasiliou V, McCord JM, Kotb M. Activation of a novel isoform of methionine adenosyl transferase 2A and increased S-adenosylmethionine turnover in lung epithelial cells exposed to hyperoxia. *Free Radical Biology and Medicine* 2006;40(2):348-58.
- Zhang H, Ma X, Shi T, Song Q, Zhao H, Ma D. NSA2, a novel nucleolus protein regulates cell proliferation and cell cycle. *Biochemical and biophysical research communications* 2010;391(1):651-8.

29. Hao R, Du H, Guo L, Tian F, An N, Yang T, Wang C, Wang B, Zhou Z. Identification of dysregulated genes in rheumatoid arthritis based on bioinformatics analysis. *PeerJ* 2017;5:e3078.
30. Sun F, Qiu C, Peng H. Identification of disease-specific hub biomarkers and immune infiltration in osteoarthritis and rheumatoid arthritis synovial tissues by bioinformatics analysis. *Disease Markers* 2021;2021.
31. Azamar-Llamas D, Hernandez-Molina G, Ramos-Avalos B, Furuzawa-Carballeda J. Adipokine contribution to the pathogenesis of osteoarthritis. *Mediators of inflammation* 2017.
32. Li WC, Bai DL, Xu Y, Chen H, Ma R, Hou WB, Xu RJ. Identification of differentially expressed genes in synovial tissue of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients. *Journal of Cellular Biochemistry* 2019;120(3):4533-44.

Biomarker role of CH25H and GYPE genes in osteoarthritis and rheumatoid arthritis

Akram Gholipour Ph.D.¹
Mahshid Malakootian Ph.D.¹
Maziar Oveisee M.D.^{2*}

1- *Cardiogenetics Research Center, Rajaie Cardiovascular Medical and Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.*

2- *Department of Orthopedics, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran.*

* Corresponding author: Department of Orthopedics, Bam University of Medical Sciences, Bam, Iran.
Tel: +98-34-32483296
E-mail: maziar.oveisee@gmail.com

Abstract

Received: 24 May 2023 Revised: 31 May 2023 Accepted: 13 Jun. 2023 Available online: 22 Jun. 2023

Background: Osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA) are both joint diseases with many different causes. Inflammatory arthritis, also known as rheumatoid arthritis, is one of the most complex types of arthritis. Non-inflammatory arthritis, also known as osteoarthritis, is a disease caused when the cartilage between the joints begins to be damaged. Considering the different treatment approaches for OA and RA, an accurate diagnosis of the type of arthritis is very important. The present study was conducted with the aim of finding gene expression and introducing reliable molecular biomarkers for RA and OA.

Methods: The microarray dataset was obtained under the GSE27390 number. The samples included nine samples of mononuclear cells obtained from the bone marrow of RA patients, 10 samples of mononuclear cells obtained from the bone marrow of OA patients. Differential expression analysis between the OA and RA groups was performed using GEO2R, and genes with differential expression were separated by examining two factors such as logFC#1 and p.adj. Value<0.05. Signaling pathways were determined using Enrichr databases. Next, the genes with the most expression changes were introduced. This study is a bioinformatics analysis and was conducted jointly at Bam University of Medical Sciences and Rajaie Cardiovascular, Medical and Research Institute from September 2022 to March 2023.

Results: The results showed that, 5083 genes had significant expression differences. Analysis of signaling pathways showed that antigen processing and presentation, natural killer cell-mediated cytotoxicity, the, IL-17 signaling pathway, Th17 cell differentiation and cytokine-cytokine receptor interaction, as inflammatory pathways, were important in this disease. It was also determined that CH25H (upregulated in RA samples) and GYPE (downregulated in RA samples) genes can distinguish rheumatoid arthritis from osteoarthritis.

Conclusion: Since accurate diagnosis helps with better disease treatment, it is very important to obtain new biological diagnostic markers. Overall, our data showed that genes can act as novel biomarkers with potential utility in the diagnosis of RA and OA and can be considered novel molecular biomarkers for the diagnosis of these two diseases.

Keywords: biological marker, joint diseases, osteoarthritis, rheumatoid arthritis.