

بررسی الگوهای ساختاری در شبکه بیان ژنی بیماران وسواسی

معصومه رشنو^۱، فاطمه بساق‌زاده^۱، زهرا خوشنود^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: اختلال وسواس، یک وضعیت روانپزشکی چندوجهی است که با افکار مزاحم و رفتارهای اجباری مشخص می‌شود. عوامل ژنتیکی، یکی از علل اصلی ایجادکننده این اختلال می‌باشد. این مطالعه با بررسی الگوهای ساختاری در شبکه‌ی بیان ژن بیماران، از یک تحلیل شبکه هم بیان ژن وزنی جامع (WGCNA) برای روشن کردن مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی این اختلال استفاده می‌کند.

روش‌ها: این مطالعه بصورت تحلیلی بر روی داده‌های بیان ژنی در بیماران دچار اختلال وسواس در مقایسه با گروه شاهد (افراد سالم) انجام گردید. برای این منظور پس از جستجو در پایگاه‌های داده‌های بیوانفورماتیکی NCBI، GeneCards، Swiss-Prot و Diseaseome ژن‌های دخیل در بیماری را که بر اساس حداقل یکی از روش‌های *in vivo*، *in vitro* و *in silico* پیشنهاد شده‌اند، استخراج و به عنوان ژن‌های کاندید در نظر گرفته شد. سپس از مطالعات *in vitro*، *in vivo* و *in silico* داده‌های بیانی جمع‌آوری گردید و شبکه‌های ارتباطی از داده‌های بیانی ژن‌های کاندید به کمک نرم‌افزار MATLAB و R رسم شد.

یافته‌ها: بر اساس نتایج تحلیل شبکه ارتباطی پروتئین‌های کاندید، به کمک ۵ شاخص مؤلفه‌ی بیشترین میزان همسایگی، درجه، بین، نزدیکی و شعاع به ترتیب ۶ پروتئین COL1A1، RUNX2، ACAN، SOX9 و COL2A1، MMP13 بیشترین میزان تکرار و تأیید توسط این ۵ شاخص را داشتند.

نتیجه‌گیری: الگوهای ساختاری در شبکه‌ی بیان ژن نشان داد که ژن‌های COL1A1، RUNX2، ACAN، SOX9 و COL2A1، MMP13 در بیماران وسواسی دارای اهمیت ویژه‌ای نسبت به سایر ژن‌های کاندید هستند. این موضوع می‌تواند در تهیه و آنالیز پانل ژنتیکی تشخیصی این اختلال کمک‌کننده باشد.

واژگان کلیدی: بیماران وسواسی؛ الگوهای ساختاری؛ شبکه‌ی بیان ژنی

ارجاع: رشنو معصومه، بساق‌زاده فاطمه، خوشنود زهرا. بررسی الگوهای ساختاری در شبکه بیان ژنی بیماران وسواسی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۳): ۴۲۹-۴۳۷.

مقدمه

اختلال وسواسی-اجباری یا (Obsessive-Compulsive Disorder) OCD یکی از اختلالات روانشناختی شایع است که تأثیرات قابل توجهی بر زندگی افراد دارد. این اختلال با شیوع ۱/۹ تا ۳ درصد مشخص می‌شود (۱، ۲). افراد مبتلا به این اختلال، تجربه‌های ناخوشایند و تکراری به نام «وسواس» را تجربه می‌کنند که با نیاز به انجام عملی مشخصی به نام «اجبار» همراه است (۳).

سن شروع علائم OCD دو وجهی است. در حالی که بیشتر افراد علائم OCD را در دوران کودکی (به طور متوسط، در حدود ۱۰ سالگی) نشان می‌دهند، برخی از افراد سن شروع دیرتری دارند و این علائم را در دوران نوجوانی یا جوانی (به طور متوسط، در حدود ۲۱

سالگی) بروز می‌دهند (۴-۶). نسبت جنسی در میان بزرگسالان مبتلا به OCD تقریباً ۱:۱ است، با این وجود مردان احتمال بیشتری دارد که شکل شروع دوران کودکی را نسبت به زنان نشان دهند (نسبت مرد به زن بین ۲:۱ و ۳:۱) (۷، ۸).

OCD یک اختلال پیچیده است که عوامل مختلف ژنتیکی و محیطی در بروز آن نقش دارند (۹). شواهد حاصل از مطالعات دوقلوها نشان می‌دهد که زمینه ژنتیکی قابل توجهی، با برآورد ضریب وراثت حدود ۴۸ درصد، در OCD وجود دارد و این موضوع نشان‌دهنده‌ی اهمیت نقش ژنتیک در این اختلال است (۱۰). از سوی دیگر تحقیقات اخیر نشان داده است که تغییرات در الگوهای بیان ژنی ممکن است در فهم بهتر از مکانیسم‌های بیولوژیکی و علایم بالینی

۱- استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: زهرا خوشنود؛ استادیار، گروه زیست‌شناسی، واحد دزفول، دانشگاه آزاد اسلامی، دزفول، ایران

این اختلال مؤثر باشد (۲، ۱۱).

مطالعه‌ی Gerring و همکاران (۲۰۲۱)، نشان داد که رونوشت ژن‌های مرتبط با OCD همپوشانی قابل توجهی با ژن‌های مرتبط با سایر فنوتیپ‌های سلامت روان نشان می‌دهند (۱۲). با این وجود ارتباط و اهمیت این ژن‌ها تعیین نگردیده است.

با پیشرفت فناوری و علوم پزشکی، مطالعه‌ی الگوهای ساختاری در شبکه بیان ژنی بیماران به عنوان یک رویکرد نوین در تحقیقات بر روی بیماری‌های روانشناختی مورد توجه قرار گرفته است. در این روش، با استفاده از تکنیک‌های محاسباتی و آنالیز داده‌های بیولوژیکی، تلاش می‌شود تا الگوهای خاصی از بیان ژن‌ها در بیماران وسواسی شناسایی شود. این الگوها می‌توانند کمک کنند تا بهترین راه‌های تشخیص، درمان و پیشگیری از این اختلال را درک کنیم (۱۳).

با توجه به پیچیدگی و ناشناخته بودن بیماری OCD، مطالعه‌ی الگوهای ساختاری در شبکه‌ی بیان ژنی می‌تواند تا حدی از پیشرفت در تشخیص و درمان این اختلال کمک کند. در حال حاضر، پروفایل بیان ژن به عنوان یک ابزار تحقیقاتی برای شناسایی گیرنده‌های سلولی خاص مرتبط با شرایط خاص، و به دنبال آن داروی هدفمند برای کاهش علائم استفاده می‌شود (۱۴). با توسعه‌ی دقیق‌تر و استفاده از فنون تحلیل داده‌های بزرگ مانند شبکه‌های عصبی و الگوریتم‌های یادگیری عمیق، می‌توانیم بهترین رویکردها را برای مداخله و درمان بیماران OCD تعیین کرد (۱۵). همچنین، این روش می‌تواند در تشخیص اولیه و تعیین شدت بیماری به ما کمک کند و بهبود در تشخیص و پیش‌بینی عوارض و علائم بالینی بیماران OCD را فراهم آورد (۱۶).

از آنجایی که، امروزه، OCD به عنوان مثال خوبی از یک اختلال عصبی روانی، با واسطه آسیب‌شناسی در مدارهای عصبی خاص، و پاسخگو به مداخلات دارویی و روان‌درمانی خاص در نظر گرفته می‌شود، در این مطالعه، به بررسی بیشتر و فهم بهتر الگوهای ساختاری در شبکه بیان ژنی بیماران OCD خواهیم پرداخته شد.

روش‌ها

این مطالعه بصورت تحلیلی بر روی داده‌های بیان ژنی در بیماران دچار اختلال وسواس در مقایسه با گروه شاهد (افراد سالم) انجام گردید. داده‌های اولیه برای ساخت شبکه، از پایگاه داده‌ی NCBI، SWISSprot و نیز پایگاه Disaesome از بین نمونه‌های بیماران دچار اختلال وسواس و افراد سالم استخراج شد. داده‌های ثبت شده در این پایگاه داده‌ای بیوانفورماتیکی به عنوان داده‌های استاندارد طلائی (Gold Standard) بوده که شامل کلیه داده‌های تأیید شده از بیان ژنی افراد سالم و بیماران وسواسی می‌باشد. ملاک ورود به مطالعه تأیید علائم بیماری و ملاک خروج از مطالعه، سلامت روانی افراد بود.

برای این منظور پس از بررسی متون و جستجو در پایگاه‌های داده‌های بیوانفورماتیکی NCBI، Genecards، Swiss-Prot، Diseasesome و غیره، ژن‌های دخیل در بیماری را که بر اساس حداقل یکی از روش‌های *in vitro*، *in vivo* و *in silico* پیشنهاد شده‌اند استخراج و به عنوان ژن‌های کاندید (Candidated Proteins) در نظر گرفته گردید. سپس از مطالعات *in vitro*، *in vivo* و نیز *in silico* از پایگاه داده‌های بیوانفورماتیکی، داده‌های بیانی جمع‌آوری گردید. پس از جمع‌آوری داده‌های بیانی به منظور مقایسه‌ی نتایج در دو گروه مورد و شاهد و به منظور بررسی فرضیه‌های تحقیق، داده‌های بیانی حاصل از هر گروه نسبت به گروه شاهد استاندارد شد.

در ادامه شبکه‌ی ارتباطی از داده‌های بیانی ژن‌های کاندید در افراد بیمار و سالم بصورت جداگانه به کمک نرم‌افزار MATLAB رسم شد، پارامترهای ساختاری شبکه‌های ارتباطی داده‌های بیانی محاسبه گردید و باهم مقایسه شد. پارامترهای معنی‌دار از نظر آماری می‌تواند به عنوان بیومارکرهای بالقوه معرفی شوند. کلیه‌ی محاسبات آماری در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزارهای R و MATLAB صورت گرفت.

به منظور تحلیلی داده‌ها از روش‌های آمار توصیفی و تحلیلی پیشرفته و همچنین روش‌های یادگیری ماشین مبتنی بر الگوریتم‌های پیشرفته بیوانفورماتیکی استفاده گردید. برای محاسبه‌ی کاراکترهای تحلیل داده‌های شبکه به منظور استخراج نشانگرهای زیستی نیز از کاراکترهای ساختاری شبکه استفاده شد.

این مقاله با کد اخلاق IR.IAU.D.REC.1403.005 در رشته‌ی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی مصوب شورای پژوهشی طرح‌های گروه علوم و فناوری‌های زیستی در حوزه‌ی علوم و فناوری‌های بیولوژیکی دانشگاه آزاد واحد دزفول می‌باشد.

یافته‌ها

در این مطالعه به منظور بررسی ارتباط شبکه‌ای ژن‌های دخیل در بیماری وسواس و محاسبه‌ی پارامترهای ضروری (Essential factors) ابتدا با استفاده از روش داده کاوی متنی (text mining) ژن‌های دخیل در بیماری مشخص گردید. برای این منظور، با استفاده از پایگاه داده‌ای بیوانفورماتیکی محتمل‌ترین ژن‌های کدکننده این پروتئین‌ها مشخص گردید. سپس مجموعه پروتئین‌های هدف در این بیماری با استفاده از شاخص Gene-Disease Association score (GDA score)، رتبه‌بندی گردیدند. پس از محاسبه‌ی امتیاز GDA ژن‌های کاندید در بیماری وسواس به صورت زیر مرتب گردیدند (جدول ۱).

در گام بعدی میزان بیان ژن‌های کاندید مرتب شده از Gene Enterp و Uniprot استخراج گردید. سپس با استفاده از پلتفرم gephi

تعیین رئوس ضروری- اصلی (Essential)

در مفهوم شبکه‌های ارتباطی اصطلاحی وجود دارد بنام هاب (Hub) که در آن بر اساس یکی از معیارهای مرکزیت (Centrality) شبکه، رأس یا رئوس ضروری در ساختار شبکه تعیین خواهد شد. در شبکه‌های زیستی ایده انتخاب رئوس هاب، تعیین مؤلفه‌های اثرگذار بر روی شبکه است که بتوان به کمک آنها ژن‌ها و یا پروتئین‌های اصلی (Essential) در شبکه را به عنوان زیست نشانگر (Biomarker) معرفی نمود. از این زیست نشانگرها در زمینه کمک به تشخیص یا درمان بیماری می‌توان استفاده نمود (۱۷). هر رأس همانند a دارای تعدادی همسایه می‌باشد که به صورت مستقیم با آن در ارتباط هستند. امتیاز بیشترین همسایگی (Maximum Neighborhood Component) MNC برای رأس a بصورت اندازه بیشترین عنصر متصل به رأس a تعریف می‌شود (شکل ۲).

درجه و نزدیکی

تعداد یال‌های متصل به یک رأس را درجه‌ی آن رأس تعریف می‌کنند. نزدیکی نیز در یک شبکه متصل، به صورت مجموع طول کوتاه‌ترین مسیرها بین یک رأس با سایر رئوس تعریف می‌شود. نزدیکی، یکی از مهم‌ترین معیارهای تعیین زیست نشانگر در شبکه‌های زیستی می‌باشد که نزدیکی ژن را به سایر ژن‌ها مشخص می‌کند (۱۸). بر اساس این دو معیار، مهم‌ترین زیست نشانگرهای بیماری وسواس به صورت جدول ۲ خواهد بود.

بین (Betweenness)

این معیار میزان قرارگیری یک رأس را در مسیر رأس‌های دیگر اندازه‌گیری می‌کند. بر اساس این معیار رأسی با بالاترین امتیاز بین ممکن است بالاترین تأثیر را در انتقال اطلاعات در شبکه‌ی زیستی نسبت به سایر رئوس شبکه داشته باشد و حذف آنها از شبکه باعث ایجاد اختلال در کل ارتباطات شبکه شود (۱۹). بر اساس این معیار، بالاترین امتیاز بین برای ژن‌های شبکه بیماری وسواس بصورت جدول ۳ محاسبه گردید. شبکه‌ی ارتباطی بیماری وسواس بر اساس این معیار بصورت شکل ۳ خواهد بود.

شعاع

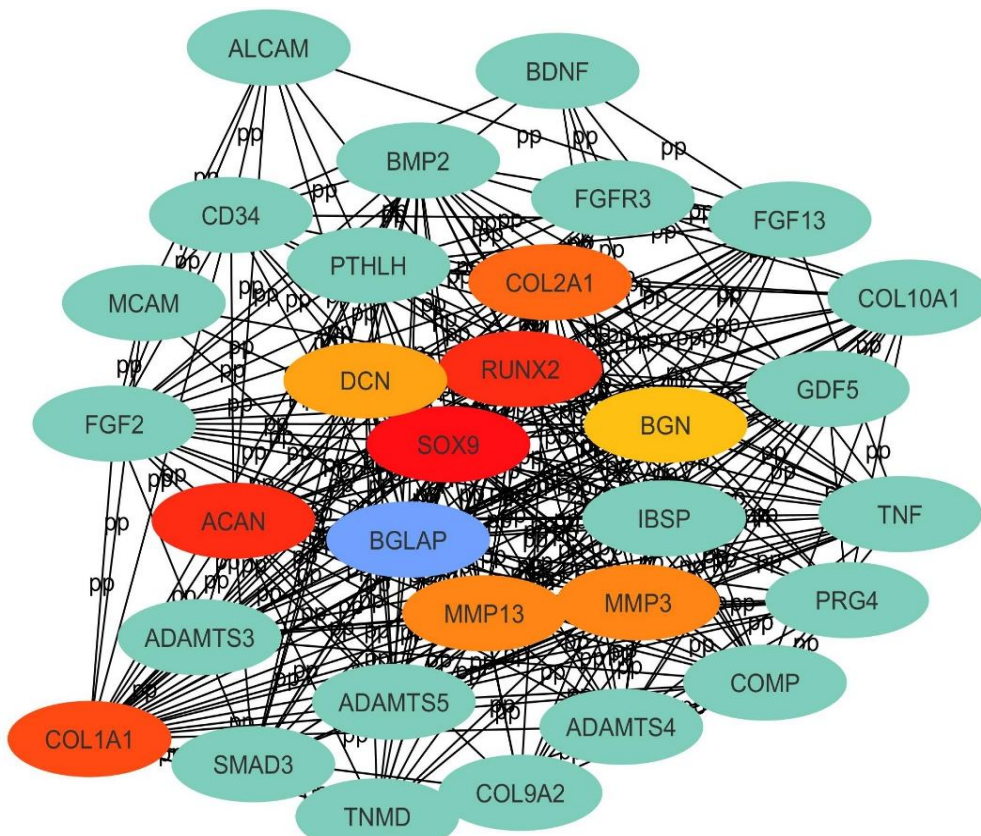
این معیار، رأسی را که کوتاه‌ترین فاصله با سایر رئوس در مجموعه رئوس همسایه‌اش دارد، معرفی می‌کند. بالاترین امتیاز بر اساس این معیار برای ژن‌های کاندید محاسبه گردید (۲۰) (جدول ۴). بر اساس نتایج تحلیل شبکه‌ی ارتباطی پروتئین‌های کاندید در بیماری وسواس بر اساس محاسبه‌ی انجام شده به کمک ۵ شاخص مؤلفه‌ی بیشترین میزان همسایگی، درجه، بین، نزدیکی و شعاع به ترتیب ۵ پروتئین SOX9, ACAN, RUNX2, COL1A1, COL2A1 و MMP13 بیشترین میزان تکرار و تأیید توسط این ۵ شاخص را دارند (جدول ۵).

اقدام به رسم شبکه‌ی ارتباطی بین ژن‌های کاندید نموده و ضمن تعیین شبکه‌ی ساختار ارتباطی بین ژن‌های کاندید، معیارهای تمرکز ساختاری شبکه جهت تعیین ژن‌های ضروری محاسبه گردید. در این شبکه وزن یال‌ها بر اساس میزان بیان ژن‌های مربوطه تعیین گردید.

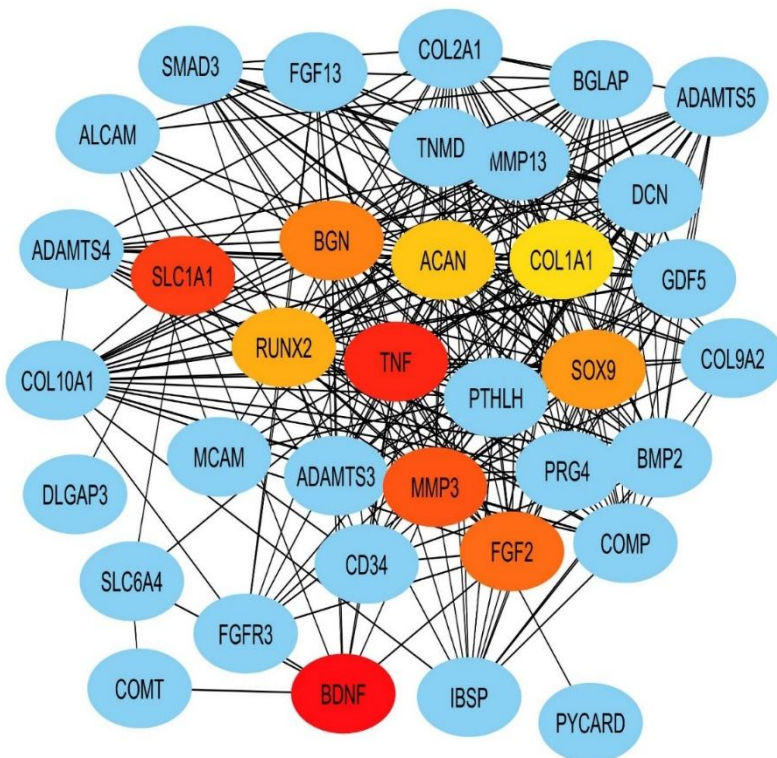
جدول ۱. جدول امتیاز ارتباطات شبکه‌ی پروتئینی بیماری وسواس

| نام ژن | امتیاز GDA |
|---------|------------|
| ACAN | ۰/۱۳۰ |
| ORC1 | ۰/۱۰۰ |
| SMAD3 | ۰/۱۰۰ |
| SLC1A1 | ۰/۰۴۰ |
| COMT | ۰/۰۳۰ |
| BDNF | ۰/۰۲۰ |
| COL9A2 | ۰/۰۲۰ |
| MMP13 | ۰/۰۲۰ |
| TPSG1 | ۰/۰۲۰ |
| MCAM | ۰/۰۱۰ |
| ARHGEF2 | ۰/۰۱۰ |
| SGCE | ۰/۰۱۰ |
| TYMS | ۰/۰۱۰ |
| TNF | ۰/۰۱۰ |
| SLC6A4 | ۰/۰۱۰ |
| ALCAM | ۰/۰۱۰ |
| FGFR3 | ۰/۰۱۰ |
| DLGAP3 | ۰/۰۱۰ |
| PIP | ۰/۰۱۰ |
| PYCARD | ۰/۰۱۰ |
| MMP3 | ۰/۰۱۰ |
| CD34 | ۰/۰۱۰ |

در شبکه‌ی ارتباطی رسم شده (شکل ۱) هر node (رأس) در حکم یک ژن می‌باشد و یال ارتباطی بین آنها ارتباط فیزیکی و یا عملکردی است که بر اساس حداقل یک نوع از مطالعات *in vivo* و *in vitro*، و ژن‌های محاسبه شده بر اساس معیار GDA (جدول ۱) می‌باشد.



شکل ۱. شبکه‌ی ارتباطی بین ژن‌های بیماری وسواس بر اساس امتیاز MNC



شکل ۲. شبکه‌ی ارتباطی میان ژن‌های بیماری وسواس بر اساس امتیاز بین.

جدول ۲. امتیاز درجه برای شبکه‌ی ارتباطی بین ژن‌های بیماری وسواس.

| ردیف | زیست‌نشاکگر |
|------|-------------|
| ۱ | SOX9 |
| ۲ | ACAN |
| ۳ | RUNX2 |
| ۴ | COL1A1 |
| ۵ | COL2A1 |
| ۶ | MMP13 |
| ۷ | MMP3 |
| ۸ | DCN |
| ۹ | BGN |
| ۱۰ | TNF |

جدول ۳. امتیاز بین برای شبکه‌ی ارتباطی میان ژن‌های بیماری وسواس.

| ردیف | ردیف |
|------|--------|
| ۱ | BDNF |
| ۲ | TNF |
| ۳ | SLC1A1 |
| ۴ | MMP3 |
| ۵ | FGF2 |
| ۶ | BGN |
| ۷ | SOX9 |
| ۸ | RUNX2 |
| ۹ | ACAN |
| ۱۰ | COL1A1 |

جدول ۴. امتیاز شعاع برای شبکه‌ی ارتباطی بین ژن‌های بیماری وسواس

| ردیف | زیست‌نشاکگر |
|------|-------------|
| ۱ | SOX9 |
| ۲ | MMP3 |
| ۳ | ACAN |
| ۴ | RUNX2 |
| ۵ | COL1A1 |
| ۶ | BGN |
| ۷ | COL2A1 |
| ۸ | TNF |
| ۹ | MMP13 |
| ۱۰ | FGF2 |

جدول ۵. ژن‌های اصلی پیشنهادی مشترک بر مبنای ۵ شاخص بیوانفورماتیکی

| نام ژن | نام کامل | جایگاه کروموزومی | بیشترین میزان بیان | بیماری‌های مرتبط با این ژن | مکانیسم |
|--------|--------------------------------|-------------------|--------------------|----------------------------|---|
| SOX9 | SRY-BOX TRANSCRIPTION FACTOR 9 | کروموزوم 17Q24.3 | غده بزاقی کوچک | ناهنجاری بافت همبند | گلو کو کور تیکوئیدها، عوامل ضد التهابی، مولکول‌های کوچک، گلو کو کور تیکوئیدهای ضد التهابی |
| ACAN | AGGRECAN | کروموزوم 15Q26.1 | شریان-تیبال | سندرم استئوآرتریت | آنتی‌اکسیدان، ویتامین محلول در آب |
| COL1A1 | COLLAGEN TYPE I ALPHA 1 CHAIN | کروموزوم 17Q21.33 | سلول‌های CD8 T | دیسپلازی، کلیدوکرانیال | مولکول‌های کوچک، عوامل جایگزین هورمون |
| COL2A1 | COLLAGEN TYPE II ALPHA 1 CHAIN | کروموزوم 12Q13.11 | معده | سندرم کنیست | ترجمه را مهار می‌کند (مسدودکننده پپتیدیل ترانسفراز) |
| MMP13 | MATRIX METALLOPEPTIDASE 13 | کروموزوم 11Q22.2 | قلب | دیسپلازی متافیزال رگرسین | مهارکننده‌ی تحلیل استخوان، بیس فسفونات‌ها |

درک الگوهای ساختاری در شبکه‌های بیان ژن مرتبط با OCD پیامدهای قابل توجهی برای تشخیص و درمان دارد. شناسایی اهداف ژنی خاص می‌تواند به توسعه استراتژی‌های درمانی جدید منجر شود. ژن‌هایی که از طریق تجزیه و تحلیل هم‌ابراز شناسایی می‌شوند ممکن است به عنوان نشانگرهای زیستی برای OCD عمل کنند و به تشخیص زودهنگام و رویکردهای درمانی شخصی کمک کنند (۲۵).

SOX9 یک فاکتور رونویسی است که به خانواده ژن‌های (-Sex SRY (Determining Region Y) تعلق دارد. SOX9 نقش مهمی در رشد بافت‌ها و اندام‌های مختلف، به‌ویژه در تشکیل غضروف‌ها و رشد دستگاه تناسلی مردانه دارد (۲۶). فراتر از نقش‌های رشدی، SOX9 در فرایندهای سلولی مختلف از جمله تکثیر سلولی، تمایز و آپوپتوز نیز نقش دارد. اگرچه SOX9 در این مطالعات به طور صریح با OCD مرتبط نشده است، نقش آن در توسعه‌ی عصبی نشان می‌دهد که می‌تواند کاندیدایی برای تحقیقات بیشتر باشد. با توجه به نقش حیاتی SOX9 در توسعه‌ی عصبی، تغییرات در بیان آن می‌تواند بر توسعه‌ی مدارهای عصبی درگیر در اضطراب و رفتارهای اجباری تأثیر بگذارد و اختلال در این مدارها را با OCD همراه کند (۲۷، ۲۸).

ژن ACAN که پروتئین آگرکان (Aggrecan) را کد می‌کند، عملتاً در زمینه‌ی اختلالات اسکلتی، به ویژه در رابطه با کوتاهی قد و استئوکندریت دیسکانس مورد مطالعه قرار گرفته است (۲۹). آگرکان، جزء اصلی ماتریکس خارج سلولی در غضروف است (۳۰). تحقیقات اخیر همچنین ارتباط احتمالی بین ژن ACAN و اختلالات عصبی روانپزشکی، از جمله OCD را پیشنهاد کرده است اما مطالعات مستقیمی که ژن ACAN را به OCD مرتبط می‌کند محدود است.

ژن COL1A1 که زنجیره‌ی آلفا-۱ کلاژن نوع I را کد می‌کند، نقش مهمی در یکپارچگی ساختاری بافت‌های مختلف از جمله استخوان،

بحث

اختلال وسواسی-اجباری یا OCD، یک وضعیت روان‌پزشکی پیچیده است که با افکار مداوم، ناخواسته (وسواس) و رفتارهای تکراری (اجبار) مشخص می‌شود. پیشرفت‌های اخیر در ژنومیک و بیوانفورماتیک، محققان را قادر ساخته است تا شبکه‌های بیان ژن مرتبط با OCD را با هدف کشف مکانیسم‌های بیولوژیکی زمینه‌ای این اختلال کشف کنند (۲۱). لذا این مطالعه، به منظور تمرکز بر بررسی الگوهای ساختاری در شبکه بیان ژنی بیماران OCD انجام شده است.

شبکه‌های بیان ژن سیستم‌هایی از ژن‌های به هم پیوسته هستند که برای تنظیم عملکردهای بیولوژیکی باهم کار می‌کنند. در OCD، تغییرات در این شبکه‌ها ممکن است به پاتوفیزیولوژی اختلال کمک کند. مطالعات اخیر از تجزیه و تحلیل شبکه هم بیان ژن وزنی (-Weighted gene co-expression network analysis) WGCNA برای شناسایی ژن‌ها و مسیرهای کلیدی درگیر در OCD استفاده کرده‌اند.

مطالعه‌ای با استفاده از mRNA WGCNAهای مهم و مسیرهای سیگنالی مرتبط با OCD را شناسایی کرده و اهمیت عملکرد سیناپسی و فرایندهای رشد عصبی را نشان داده است (۲۲). در حالی که برخی از ژن‌ها بین این شرایط مشترک هستند، الگوهای خاصی از تغییرات بیان مشاهده شد که نشان‌دهنده‌ی مسیرهای بیولوژیکی متمایز است که ممکن است زمینه‌ساز هر اختلال باشند (۲۳). بررسی ارتباط‌های ژنتیکی در OCD جایگاه‌های خطر متعددی را نشان داده است که از طریق مطالعات GWAS شناسایی شده‌اند. این جایگاه‌ها اغلب با ژن‌های دخیل در سیستم‌های انتقال‌دهنده عصبی، رشد عصبی و شکل‌پذیری سیناپسی مطابقت دارند (۲۴). یک مطالعه مرتبط با رونوشت نشان داد که ژن‌های مرتبط با OCD همپوشانی قابل توجهی با ژن‌های مرتبط با سایر فنوتیپ‌های سلامت روان نشان می‌دهند (۱۲).

بالقوه برای تشخیص و اهداف مداخله درمانی ارائه دهد. تحقیقات بیشتری برای روشن کردن نقش‌های خاص این ژن‌ها در OCD و نحوه تعامل آنها در زمینه‌ی گسترده‌تر شبکه‌های ژنی و تأثیرات محیطی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج تحلیل شبکه‌ی ارتباطی ژن‌های کاندید در بیماری وسواس بر اساس محاسبه‌ی انجام شده به کمک ۵ شاخص مؤلفه‌ی بیشترین میزان همسایگی، درجه، بین، نزدیکی و شعاع به ترتیب ۶ پروتئین SOX9، ACAN، RUNX2، COL1A1، COL2A1 و MMP13 بیشترین میزان تکرار و تأیید توسط این ۵ شاخص را داشتند. نتایج این مطالعه می‌تواند به تدوین و ساخت پانل‌های ژنتیکی مربوط به بیماری OCD کمک کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی بیوشیمی به شماره‌ی ۱۶۲۸۴۶۶۶۳ می‌باشد که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد دزفول تصویب و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از زحمات کلیه اساتید و همکاران مربوطه تقدیر و تشکر می‌شود.

پوست و بلافت‌های همبند ایفا می‌کند (۳۱). کلاژن‌ها تنها یک پروتئین ساختاری است، بلکه در سیگنال‌دهی سلولی و حفظ ماتریکس خارج سلولی در مغز نیز نقش دارد. اختلال در تنظیم COL1A1 می‌تواند بر رشد عصبی، شکل‌پذیری سیناپسی و ساختار کلی مغز تأثیر بگذارد و به طور بالقوه در ایجاد علائم OCD نقش داشته باشد (۳۲). ژن COL2A1 نیز که زنجیره آلفا-۱ کلاژن نوع II را کد می‌کند، نقش مهمی در توسعه و نگهداری غضروف ایفا می‌کند (۳۳). اختلال در تنظیم COL2A1 می‌تواند بر رشد عصبی، شکل‌پذیری سیناپسی و ساختار کلی مغز تأثیر بگذارد و به طور بالقوه در ایجاد علائم OCD نقش داشته باشد (۳۴).

از سوی دیگر ژن MMP13 متالوپروتئیناز ماتریکس-۱۳ را کد می‌کند، آنزیمی که در تخریب اجزای ماتریکس خارج سلولی، به ویژه کلاژن نقش دارد (۳۵). MMP13 در بازسازی و شکل‌پذیری سیناپسی نقش دارد. اختلال در تنظیم MMP13 می‌تواند بر تشکیل و نگهداری سیناپس‌ها تأثیر بگذارد و به طور بالقوه منجر به رفتارهای ناسازگار مشاهده شده در OCD شود (۳۶).

بررسی شبکه‌ی بیان ژن بیماران OCD با تمرکز بر ژن‌های SOX9، COL1A1، COL2A1، ACAN، MMP13، تأثیر متقابل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی را نشان می‌دهد که به این اختلال کمک می‌کند. درک این الگوها می‌تواند بینشی در مورد نشانگرهای زیستی

References

- Zai G, Barta C, Cath D, Eapen V, Geller D, Grünblatt E. New insights and perspectives on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Genet* 2019; 29(5): 142-51.
- Strom NI, Soda T, Mathews CA, Davis LK. A dimensional perspective on the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* 2021; 11(1): 401.
- Stein D, Costa D, Lochner C, Miguel E, Reddy Y, Shavitt R, et al. Obsessive-compulsive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 52. 2019.
- Taylor S. Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev* 2011; 31(7): 1083-100.
- Teixeira J, Carvalho I, Pires P. 706–110 years after first report of obsessive compulsive disorder in childhood-where do we stand? *European Psychiatry* 2013; 28(Suppl 1): 1.
- Anholt GE, Aderka IM, van Balkom AJLM, Smit JH, Schruers K, van Der Wee NJA, et al. Age of onset in obsessive-compulsive disorder: admixture analysis with a large sample. *Psychol Med* 2014; 44(1): 185-94.
- Browne HA, Gair SL, Scharf JM, Grice DE. Genetics of obsessive-compulsive disorder and related disorders. *Psychiatr Clin North Am* 2014; 37(3): 319-35.
- Mattina GF, Steiner M. The need for inclusion of sex and age of onset variables in genetic association studies of obsessive-compulsive disorder: Overview. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 67: 107-16.
- Blanco-Vieira T, Radua J, Marcelino L, Bloch M, Mataix-Cols D, do Rosário MC. The genetic epidemiology of obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry* 2023; 13(1): 230.
- Goodman WK, Storch EA, Sheth SA. Harmonizing the neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2021; 178(1): 17-29.
- Fernandez TV, Leckman JF, Pittenger C. Genetic susceptibility in obsessive-compulsive disorder. *Handb Clin Neurol* 2018; 148: 767-81.
- Gerring ZF, Thorp JG, Gamazon ER, Derks EM. A systematic analysis of genetically regulated differences in gene expression and the role of co-expression networks across 16 psychiatric disorders and substance use phenotypes. *Eur J Hum Genet* 2022; 30(5): 560-6.
- Castro Martínez JC, Santamaría-García H. Understanding mental health through computers: An introduction to computational psychiatry. *Front Psychiatry* 2023; 14: 1092471.
- Hijazo-Pechero S, Alay A, Marín R, Vilariño N, Muñoz-Pinedo C, Villanueva A, et al. Gene expression profiling as a potential tool for precision oncology in non-small cell lung cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13.
- Shephard E, Batistuzzo MC, Hoexter MQ, Stern ER, Zuccolo PF, Ogawa CY, et al. Neurocircuit models of

- obsessive-compulsive disorder: limitations and future directions for research. *Braz J Psychiatry* 2022; 44(2): 187-200.
16. Ferreri F, Bourla A, Peretti CS, Segawa T, Jaafari N, Mouchabac S. How New Technologies Can Improve Prediction, Assessment, and Intervention in Obsessive-Compulsive Disorder (e-OCD): Review. *JMIR Ment Health* 2019; 6(12): e11643.
 17. Carels N, Sgariglia D, Junior MGV, Lima CR, Carneiro FRG, Silva GFD, et al. A strategy utilizing protein-protein interaction hubs for the treatment of cancer diseases. *Int J Mol Sci* 2023; 24(22): 16098.
 18. Soni M, Bhatt MW, Asenso E, Jhon DMO. Gene prioritization-based active bio-module identification for bioinformatics. *Scientific African* 2024; 26: e02466.
 19. Oehlers M, Fabian B. Graph Metrics for Network Robustness—A Survey. *Mathematics* 2021; 9(8): 895.
 20. Barton S, Broad Z, Ortiz-Barrientos D, Donovan D, Lefevre J. Hypergraphs and centrality measures identifying key features in gene expression data. *Math Biosci* 2023; 366: 109089.
 21. Starcevic V, Eslick GD, Viswasam K, Berle D. Symptoms of obsessive-compulsive disorder during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatr Q* 2020; 91(4): 965-81.
 22. Zhang X, Liu Y, Guo B, Li B, Liu H, Wang Z. Identification of key mRNAs and signaling pathways in obsessive compulsive disorder based on weighted gene co-expression network analysis and cytoHubba plugin. *Brain Behav* 2024; 14(5): e3412.
 23. Song W, Wang W, Yu S, Lin GN. Dissection of the genetic association between anorexia nervosa and obsessive-compulsive disorder at the network and cellular levels. *Genes (Basel)* 2021; 12(4): 491.
 24. Strom NI, Halvorsen MW, Tian C, Rück C, Kvale G, Hansen B, et al. Genome-wide association study identifies new loci associated with OCD. *medRxiv* 2024.
 25. Rodríguez N, Lázaro L, Ortiz AE, Morer A, Martínez-Pinteño A, Segura AG, et al. Gene expression study in monocytes: evidence of inflammatory dysregulation in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* 2022; 12(1): 134.
 26. Ming Z, Vining B, Bagheri-Fam S, Harley V. SOX9 in organogenesis: shared and unique transcriptional functions. *Cell Mol Life Sci* 2022; 79(10): 522.
 27. Tsetsos F, Topaloudi A, Jain P, Yang Z, Yu D, Kolovos P, et al. Genome-wide Association Study identifies two novel loci for Gilles de la Tourette Syndrome. *Biol Psychiatry* 2024; 96(2): 114-24.
 28. Jeon SJ, Ryu JH, Bahn GH. Altered translational control of fragile X mental retardation protein on myelin proteins in neuropsychiatric disorders. *Biomol Ther (Seoul)* 2017; 25(3): 231-8.
 29. Tang W, Wu KM, Zhou Q, Tang YF, Fu JF, Dong GP, Zou CC. Genotype and phenotype in patients with ACAN gene variants: Three cases and literature review. *Mol Genet Genomic Med* 2024; 12(4): e2439.
 30. Uchida N, Shibata H, Nishimura G, Hasegawa T. A novel mutation in the ACAN gene in a family with autosomal dominant short stature and intervertebral disc disease. *Hum Genome Var* 2020; 7(1): 44.
 31. Gug C, Caba L, Mozos I, Stoian D, Atasie D, Gug M, Gorduza EV. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature. *Gene* 2020; 741: 144565.
 32. Zeweil MM, Sadek KM, Elsadek MF, Mahmoud SF, Ahmed BM, Khafaga AF. Sidr honey abrogates the oxidative stress and downregulates the hyaluronic acid concentration and gene expression of TGF- β 1 and COL1a1 in rat model of thioacetamide-induced hepatic fibrosis. *Anim Sci J* 2020; 91(1): e13434.
 33. Kalmari A, Arash V, Colagar AH. Influence of COL2A1-G1405S polymorphism on mandibular skeletal malocclusions: A genetic association study and in silico analysis. *Arch Oral Biol* 2022; 142: 105500.
 34. Khodoruth MAS, Ahammad F, Khan YS, Mohammad F. The shared genetic risk factors between Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Frontiers in Neurology* 2023; 14: 1283572.
 35. Arai Y, Choi B, Kim BJ, Park S, Park H, Moon JJ, Lee S-H. Cryptic ligand on collagen matrix unveiled by MMP13 accelerates bone tissue regeneration via MMP13/Integrin α 3/RUNX2 feedback loop. *Acta Biomater* 2021; 125: 219-30.
 36. Sánchez K, Maguire-Zeiss K. MMP13 expression is increased following mutant α -synuclein exposure and promotes inflammatory responses in microglia. *Front Neurosci* 2020; 14: 585544.

Investigation of Structural Patterns in the Gene Expression Network of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder

Masoumeh Rashno¹, Fatemeh Bossaghzadeh¹, Zahra Khoshnood¹

Original Article

Abstract

Background: Obsessive compulsive disorder is a multifaceted psychiatric condition characterized by intrusive thoughts and compulsive behaviors. Genetic factors are one of the main causes of this disorder. By examining the structural patterns in the gene expression network of patients, this study uses a comprehensive weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) to clarify the underlying molecular mechanisms of this disorder.

Methods: This study was done analytically on gene expression data from obsessive-compulsive disorder patients compared to a control group (healthy people). Candidate genes involved in the disease, proposed based on at least one method (in vivo, in vitro, or in silico), were extracted from the bioinformatics databases NCBI, GeneCards, Swiss-Prot, and Disasome. Then, expression data were collected from in vivo, in vitro and in silico studies, and communication networks were drawn from the expression data of candidate genes using MATLAB and R software.

Findings: Based on the results of candidate protein communication network analysis, with the help of 5 component indicators of the highest degree of neighborhood, degree, distance, proximity and radius respectively, the 6 proteins SOX9, ACAN, RUNX2, COL1A1, COL2A1 and MMP13 had the highest frequency of being identified by these 5 metrics.

Conclusion: The structural patterns in the gene expression network showed that SOX9, ACAN, RUNX2, COL1A1, COL2A1, and MMP13 genes are particularly important in obsessive-compulsive patients compared to other candidate genes. This finding could aid in the development and analysis of a diagnostic gene panel for this disorder.

Keywords: Obsessive-compulsive patients; Structural patterns; Gene expression network

Citation: Rashno M, Bossaghzadeh F, Khoshnood Z. Investigation of Structural Patterns in the Gene Expression Network of Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. J Isfahan Med Sch 2025; 43(813): 429- 37.

1- Assistant Professor, Department of Biology, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran

Corresponding Author: Zahra khoshnood, Assistant Professor, Department of Biology, Dezful Branch, Islamic Azad University, Dezful, Iran; Email: zkhoshnood@gmail.com