Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2023; 10(3): 201-213
10.34172/jhbmi.2023.26

Investigating the Signaling Pathways Involved in Fighting Opportunistic Virus Infection with Helper T Lymphocyte Cells

Hassanzadeh Parisa[1], Mohammadi Mahnaz[2]*, Taheri Saba[2]

• **Received:** 12 May 2023 • **Accepted:** 10 Dec 2023

Introduction: People with weakened immune system are more prone to opportunistic infections (OIs). Finding the association of these viruses and the transmission pathways associated with these viruses, such as EBV and CMV, play a significant role in investigating their association with helper T lymphocytes. In this study, bioinformatics analysis was used to examine and candidate genes in pathways associated with opportunistic viruses with helper T lymphocytes.

Method: In this study, by referring to the GEO database, a suitable database was selected for analysis. This dataset included gene expression profiles in EBV and CMV virus infections. Gene clusters were classified into high and low expression. Rich databases such as Enrichr, STRING, and Networkanalyst were used to evaluate the data more accurately. Finally, the candidate genes were isolated and their protein binding was measured.

Results: 964 high-expression genes and 837 low-expression genes are involved in the progression of opportunistic viral infections with lymphocytes. Cell cycle pathways, oxidative stress, RNA synthesis and TGFB were significantly observed.

Conclusion: The present study showed that important proteins and genes played a major role in enhancing the inflammation of opportunistic viruses such as Epstein-Barr and Cytomegalovirus, among which CDK2, CCNB1, GSK3B, SRC, and SMAD3 showed a more prominent role in this pathway.

Keywords: Epstein Barr Virus, Gene Expression Profile, Bioinformatics Analysis, Cytomegalovirus, Opportunistic Viruses

• **Citation:** Hassanzadeh P, Mohammadi M, Taheri S. Investigating the Signaling Pathways Involved in Fighting Opportunistic Virus Infection with Helper T Lymphocyte Cells. Journal of Health and Biomedical Informatics 2023; 10(3): 201-13. [In Persian] doi: 10.34172/jhbmi.2023.26

1. MSc. in Biology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr Branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran
2. Ph.D. in Biology, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr Branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran
***Corresponding Author:** Mahnaz Mohammadi
Address: Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Next to the Governorate of Islamic Azad University, Sayad Shirazi St., Namaz Square, Islamshahr, Tehran
• **Tel:** 02156358105 • **Email:** m-mohamadi@iiau.ac.ir

© 2023 The Author(s); Published by Kerman University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cite

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره دهم شماره سوم. ص ۲۱۳-۲۰۱، ۱۴۰۲
doi 10.34172/jhbmi.2023.26

مقاله پژوهشی

بررسی مسیرهای سیگنالی دخیل در تقابل عفونت ویروس‌های فرصت‌طلب با سلول‌های لنفوسیت T کمکی

پریسا حسن‌زاده[۱]، مهناز محمدی[۲]*، صبا طاهری[۲]

• دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۲/۲۲ • پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۹/۱۹

مقدمه: افرادی که سیستم ایمنی ضعیفی دارند سریع‌تر به عفونت‌های فرصت‌طلب (OIs) مبتلا می‌شوند. یافتن ارتباط ویروس‌ها و مسیرهای سیگنالی مرتبط با عفونت‌های این ویروس‌ها مثل اپشتین بار ویروس (EBV) و سایتو مگالو ویروس (CMV) نقش قابل ملاحظه‌ای در بررسی ارتباط آن‌ها با سلول‌های لنفوسیت T کمکی دارند. در این مطالعه با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیک به بررسی و کاندید نمودن ژن‌های موجود در مسیرهای وابسته به عفونت ویروس‌های فرصت طلب با سلول‌های لنفوسیت T کمکی پرداخته شد.

روش: در این مطالعه با مراجعه به پایگاه داده GEO دیتاست مناسب برای آنالیز انتخاب گردید. این دیتاست شامل پروفایل بیان ژنی در عفونت ویروس‌های EBV و CMV بود. کلاسترهای ژنی با بیان بالا و پایین دسته‌بندی شدند. برای ارزیابی دقیق‌تر داده از پایگاه‌های داده غنی همچون Enrichr، STRING و Networkanalyst استفاده شد. در نهایت ژن‌های کاندید شده جدا و ارتباط پروتئینی آن‌ها نیز سنجیده شد.

نتایج: ۹۶۴ ژن با بیان بالا و ۸۳۷ ژن با بیان پایین در مسیرهای پیشرفت عفونت ویروسی‌های فرصت طلب با لنفوسیت‌ها نقش دارند. مسیرهای چرخه سلولی، استرس اکسیداتیو، سنتز RNA و TGFB به صورت بارزی مشاهده شدند.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که پروتئین‌ها و ژن‌های مهمی در تقویت التهاب ویروس های فرصت‌طلب همچون اپشتین بار و سایتومگالو ویروس نقش عمده‌ای داشته که از میان آن‌ها CDK2, CCNB1, GSK3B, SRC و SMAD3 نقش بارزتری را نشان دادند.

کلیدواژه‌ها: اپشتین بار ویروس، پروفایل بیان ژن، آنالیز بیوانفورماتیک، سایتو مگالو ویروس، ویروس‌های فرصت طلب

•**ارجاع:** حسن زاده پریسا، محمدی مهناز، طاهری صبا. بررسی مسیرهای سیگنالی دخیل در تقابل عفونت ویروس‌های فرصت‌طلب با سلول‌های لنفوسیت T کمکی. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۲؛ ۱۰(۳): ۱۳-۲۰۱. doi: 10.34172/jhbmi.2023.26

۱. کارشناس ارشد زیست‌شناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران
۲. دکتری زیست شناسی، استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران
* **نویسنده مسئول:** مهناز محمدی
آدرس: تهران، اسلامشهر، میدان نماز ، خیابان صیاد شیرازی، جنب فرمانداری دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی
•**شماره تماس:** ۰۲۱۵۶۳۵۸۱۰۵ • **Email:** m-mohamadi@iiau.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

مقدمه

عفونت فرصت‌طلب عفونتی است که توسط عوامل بیماری‌زا (باکتری‌ها، قارچ‌ها، انگل‌ها یا ویروس‌ها) ایجاد می‌شود، که از فرصتی که به طور معمول در دسترس نیست، استفاده می‌کنند [۱]. این فرصت‌ها می‌توانند از منابع مختلفی مانند سیستم ایمنی ضعیف، همان‌طور که در سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا هنگام درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، مانند درمان سرطان رخ می‌دهد [۲]، یا یک میکروبیوم تغییر یافته (مانند اختلال در میکروبیوتای روده)، یا موانع پوششی شکسته شده (مانند ترومای نافذ) رخ دهد. بسیاری از این پاتوژن‌ها در میزبان سالمی که سیستم ایمنی ضعیفی دارد، بیماری ایجاد نمی‌کنند و در برخی موارد می‌توانند تا زمانی که تعادل سیستم ایمنی مختل نشود، به عنوان عامل مشترک عمل کنند [۳،۴]. عفونت‌های فرصت‌طلب را نیز می‌توان به پاتوژن‌هایی نسبت داد که باعث ایجاد بیماری خفیف در افراد سالم می‌شوند، اما زمانی که فرصت استفاده از میزبانی با نقص ایمنی داده می‌شوند، منجر به بیماری‌های جدی‌تر می‌شوند. از مهم‌ترین انواع این عفونت‌های ویروسی می‌توان به ویروس پولیومای انسانی (JC virus)، ویروس هرپس، سایتومگالو ویروس و اپشتین بار ویروس اشاره کرد. زمانی که عفونت توسط این ویروس‌ها شکل می‌گیرد [۵]، سیستم ایمنی باید به طور جدی با آن مقابله کرده که می‌تواند باعث خستگی سلول‌های لنفوسیت T کمکی در این درگیری شود [۸-۶]. به همین دلیل یافتن مسیرهای مهم سلولی و حتی پروتئین‌های مهمی که در این رویداد در سلول‌های لنفوسیت T کمکی دچار تغییر می‌شوند، می‌توانند به ما کمک کنند تا راهکارهای بهتری را برای تقویت سلول‌های لنفوسیت T کمکی اتخاذ شود. در طول عفونت اولیه، اپشتین بار ویروس (EBV= Epstein-Barr virus) از طریق اتصال EBV gp350/220 به CD21 و gH/gL/gp42 به مولکول‌های HLA کلاس II روی سطح سلول به سلول‌های B متصل می‌شود. اتصال دو پروتئین ویروسی به گیرنده‌های آن اجازه ورود EBV به سلول‌های B را می‌دهد و پس از آن یک عفونت مادام‌العمر ایجاد می‌کند [۹]. به دنبال عفونت اولیه، EBV به طور پنهان در سلول‌های B حافظه در سطح ویروسی پایین (~۱ در ۱۰۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰۰ سلول B) باقی می‌ماند [۱۰]، بنابراین حتی افراد سالم نیز می‌توانند بارهای قابل اندازه‌گیری EBV را در خون محیطی خود حمل کنند. علاوه بر سلول‌های B، EBV می‌تواند سلول‌های T یا کشنده طبیعی (Natural killer) NK را آلوده کند، اگرچه مکانیسم دقیقی که توسط آن EBV سلول‌های T یا NK را آلوده می‌کند، ناشناخته است [۱۱]. EBV در هسته این لنفوسیت‌ها به شکل اپیزومی وجود دارد و به طور پنهان سلول را بدون تولید ویروس آلوده می‌کند. در بدخیمی‌های لنفوئیدی مرتبط با EBV، سلول‌های لنفوم آلوده به EBV وارد گردش خون می‌شوند و می‌توانند در خون محیطی شناسایی شوند [۱۲]. با این حال، جریان ورودی آن‌ها به خون محیطی به الگوهای بیان مولکول‌های چسبندگی خارج سلولی بستگی دارد و در بین انواع لنفوم متفاوت است (شکل ۱). به عنوان مثال، در اختلالات لنفوپرولیفراتیو پس از پیوند (Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder) PTLD، سلول‌های آلوده به EBV در بافت‌های لنفاوی تکثیر شده و به خون محیطی منتقل می‌شوند؛ بنابراین بیشتر DNA ویروسی در خون محیطی مرتبط با سلول است. با این حال، در لنفوم هوچکین (HL(Hodgkin's lymphoma بیشتر سلول‌های لنفوم آلوده به EBV در بافت‌ها باقی می‌مانند و EBV-DNA اپیزومی مشتق شده از سلول‌های آپوپتوتیک یا نکروزه به خون محیطی می‌رود. در نتیجه، EBV-DNA موجود در خون در HL تا حد زیادی بدون سلول است؛ بنابراین EBV-DNA بدون سلول می‌تواند بار تومور بیمار و آسیب سلولی ناشی از التهاب یا ایمنی را نشان دهد؛ بنابراین DNA بدون سلول می‌تواند به عنوان نشانگر زیستی برای ارزیابی شدت بیماری یا پیش آگهی بیماران استفاده شود [۱۳]. این را می‌توان به اشکال مختلف EBV-DNA که در خون محیطی وجود دارد و آسیب‌شناسی‌های مختلف ناشی از حالت‌های مختلف بیماری EBV نسبت داد. در یک دهه گذشته استفاده از دانش بیوانفورماتیک کمک شایانی به یافتن انواع بیومارکرها از سطح ژنوم تا پروتئوم را در انواع مختلف بیماری‌ها و به خصوص بیماری‌های عفونی به همراه داشته است [۱۴،۱۵]. این امر موجب شده که در این مطالعه با استفاده از آنالیزهای پیوسته و یکپارچه بیوانفورماتیک به بررسی پروفایل بیان ژن سلول‌های لنفوسیت T کمکی با ویروس‌های فرصت طلب پرداخته و مسیرها و پروتئین‌های اختصاصی در این سلول‌ها جداسازی و مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد.

روش

دیتاست پروفایل بیان ژن ویروس سینسیتیال تنفسی در کودکان

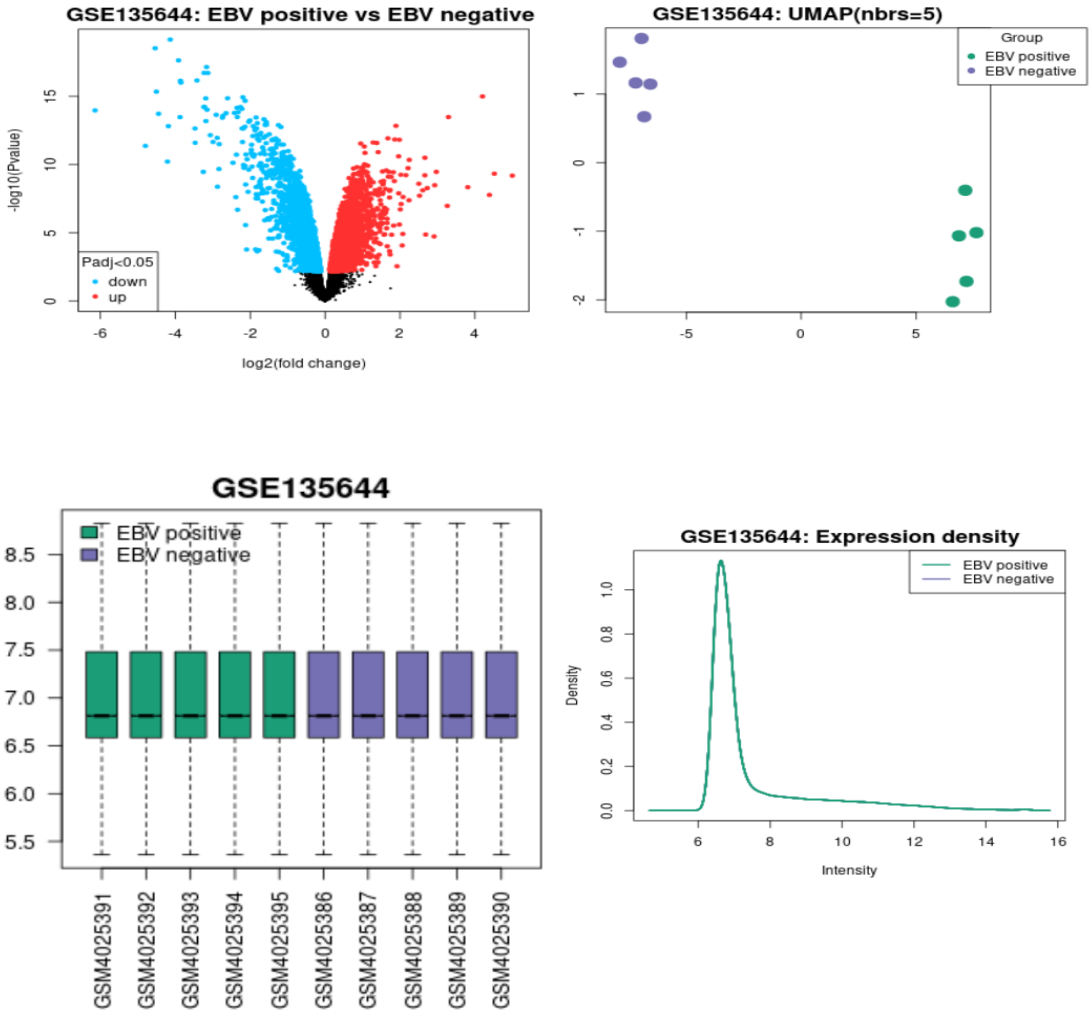
[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

در این مطالعه ، مجموعه داده‌ها (دیتاست) GSE50955 و GSE134255 از پایگاه داده GEO (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) انتخاب و مورد استفاده قرار گرفت. این دیتاست دارای شش نمونه خون بود که شامل دو گروه با عنوان بیمارانی که عفونت EBV و CMV به همراه گروه کنترل بود (شکل ۱ و ۲). پلتفرم استفاده شده در این دیتاست GPL10558 Illumina HumanHT-12 V4.0 expression bead chip بود (شکل ۳ و ۴).

آماده‌سازی داده‌های پروفایل بیان ژن برای انجام آنالیزهای تکمیلی

دیتاست‌ها به کمک آنالیز GEO2R جداسازی شد، سپس ژن‌های با logFC>1, logFC<-1 , p- value< ۰/۰۵ جدا شد و پس از آن ژن‌های با بیان بالا و پایین را دسته‌بندی شد. در نهایت داده‌ها را در فایل اکسل ذخیره نموده و برای سایر آنالیزها آماده شد.

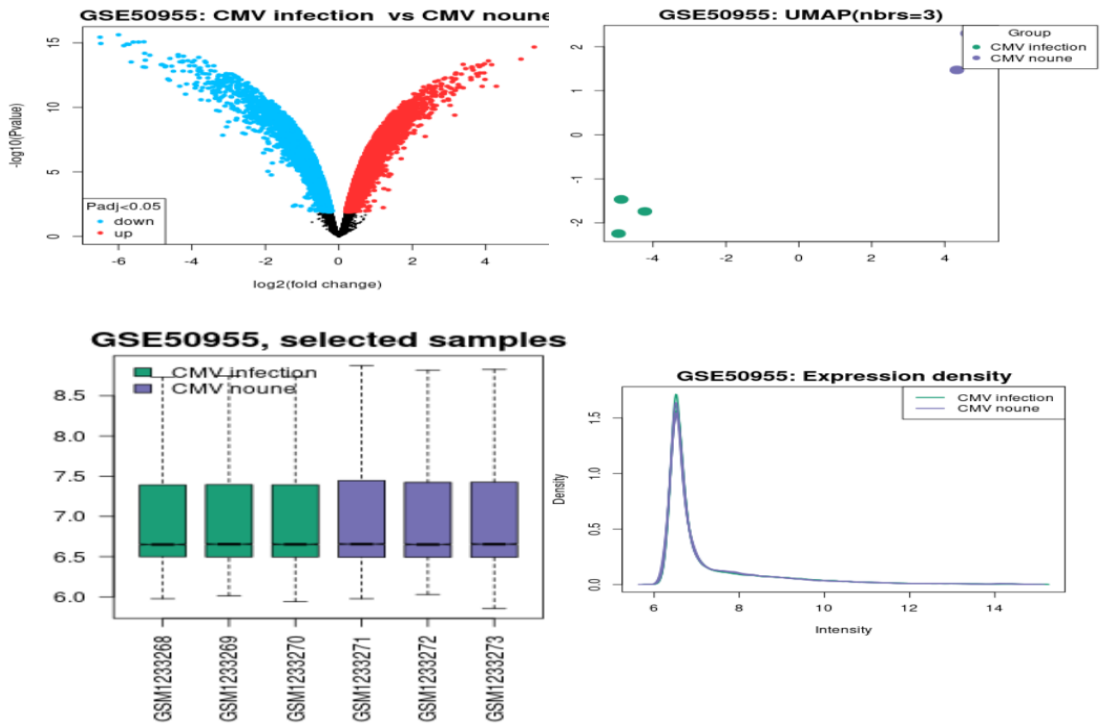


شکل ۱: اطلاعات کلی از پروفایل بیان ژن دیتاست GSE50955 که مرتبط با عفونت ویروس EBV بستری شده در بیمارستان

تصویر A نموار ولکانو افتراق بیان ژن‌ها را بین این دو گروه نشان داده است. در تصویر B نمودار تراکم بیان ژن‌ها نشان می‌دهد برای آنالیز گزینه مناسبی هستند. تصویر C بار پلات از میزان تعداد ژن‌های معنی دار بوده و نمودار در ارتباط با شاخص T STATIC است. نمودار جعبه‌ای نمونه‌های هر گروه را نیز نشان می‌دهد. تصویر D میزان تراکم افتراق بیان ژن‌ها را در هر گروه نشان داده است.

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]



شکل ۲: اطلاعات کلی از پروفایل بیان ژن دیتاست GSE134255 که مرتبط با عفونت ویروس CMV

تصویر A نموار ولکانو افتراق بیان ژن‌ها را بین این دو گروه، در تصویر B نمودار تراکم بیان ژن‌ها نشان را می‌دهد برای آنالیز گزینه مناسبی هستند. تصویر C بار پلات از میزان تعداد ژن‌های معنی‌دار بوده و نمودار در ارتباط با شاخص T STATIC است. تصویر D میزان تراکم افتراق بیان ژن‌ها را در هر گروه نشان داده است.

بررسی مسیرهای سیگنالی

از دیتاست‌ها ژن‌هایی که دارای افتراق بیان بودند به صورت جداگانه با پایگاه داده Enrichr (https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr) آنالیز نموده و به کمک KEGG مسیرهای سیگنالی مرتبط و ژن‌های دخیل در هرکدام انتخاب شد. لازم به ذکر است که p- ۰/۰۵ value< را برای مطالعه مسیرهای سیگنالی مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی ماهیت ژن‌ها

در این قسمت، از مسیرهای سیگنالی منتخب و مرتبط با عفونت‌های ویروس فرصت طلب‌ها آن‌ها را جدا نموده و به کمک پایگاه داده Enrichr و panther، (http://www.pantherdb.org/geneListAnalysis.do) دو بخش، فرآیندهای زیستی (Biological processes =BP) و عملکردهای مولکولی (molecular functions =MF) مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه سنجش ژن‌های با بیان بالا به دلیل انتخاب بیومارکر مناسب به خصوص در اجزای سلولی بیشتر حائز اهمیت بود. در قدم بعدی ده ژنی که بیشترین بیان و کمترین بیان را داشتند نیز به صورت جداگانه مورد ارزیابی قرار گرفت. در این قسمت نیز برای انتخاب بهترین Ontology ژن‌ها p- value< ۰/۰۵ بررسی گردید.

بررسی ارتباط بین پروتئین‌ها

ژن‌های انتخاب شده از مسیرهای سیگنالی و (gene GO(ontology در پایگاه داده (STRINGS db.org https://string-) آپلود شده و شبکه ارتباط بین پروتئین‌ها به دست آمد. برای نمایش بهتر داده‌ها از نرم افزار cytoescape نسخه ۳.۷.۱ استفاده شد.

آنالیزهای آماری

داده‌های بیوانفورماتیک در این مطالعه بر اساس روش‌های قید شده و به صورت پیوسته و یکپارچه مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین مقادیر به دست آمده که P-Value< ۰/۰۵ به عنوان داده‌های معنی‌دار انتخاب شد.

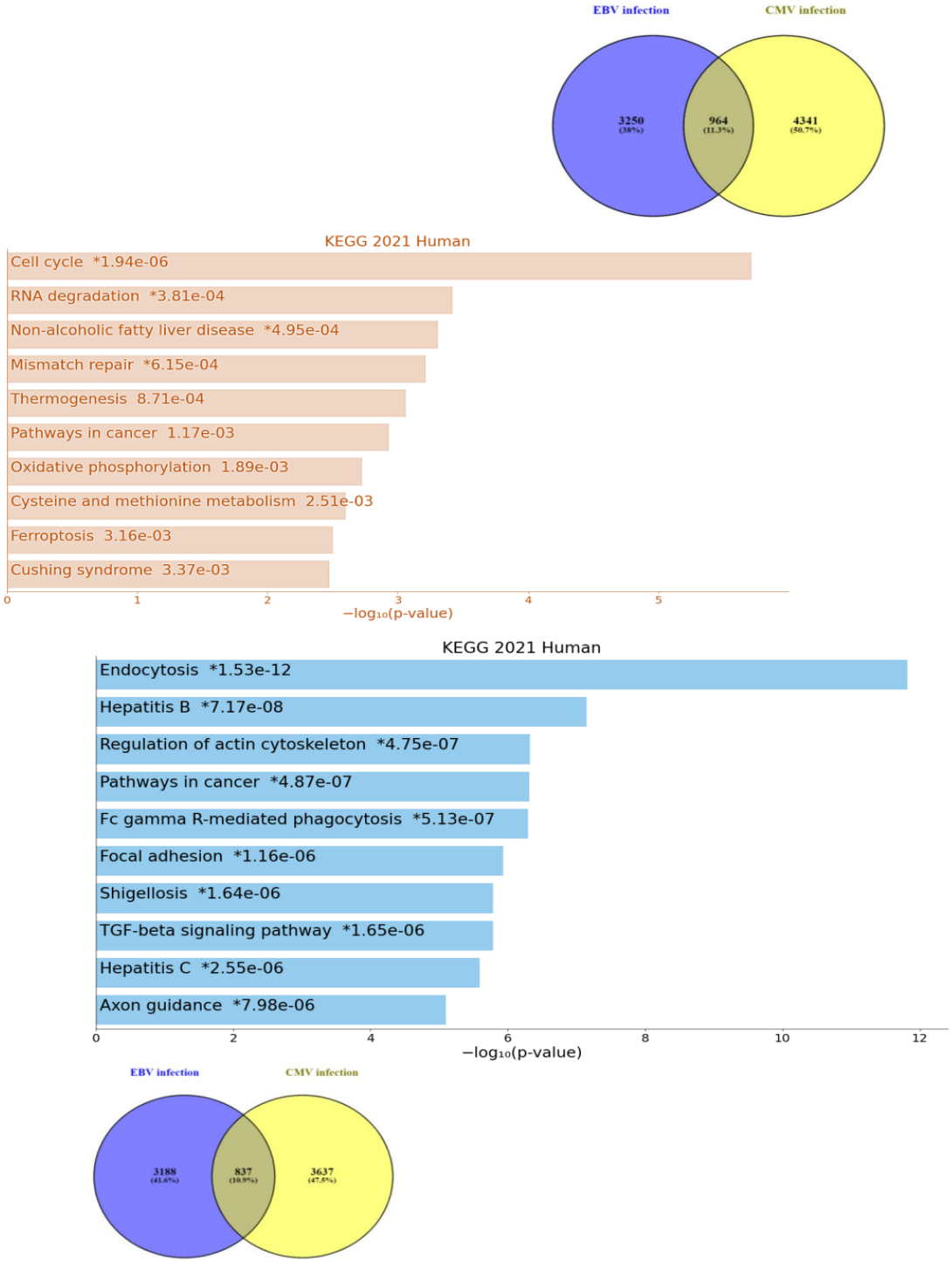
نتایج

ژن‌های چرخه سلولی، تنظیم بیان ژن، کارسینوژنزیز و TGFB افتراق بیان بارزتری در عفونت ویروس‌های فرصت

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

طلب نشان دادند.

اشتراک بین دیتاست‌ها نشان داد که ۹۶۴ ژن با بیان بالا و ۸۳۷ ژن با بیان پایین می‌توانند در مسیرهای عفونت ویروس‌های فرصت‌طلب نقش داشته باشند. مسیرهای چرخه سلولی، سرطان‌زایی، ترمیم مولکول‌های زیستی، استرس اکسیداتیو و فروپتوزیس بیان بالا داشته و مسیرهای اتصالات کانونی، سازماندهی اسکلت سلولی اکتین، سرطان‌زایی، هپاتیت B و هپاتیت C، شیگلا و TGFB بیان پایین داشتند.



شکل ۳: ارزیابی مسیرهای سیگنالی A برای ژن‌های با بیان بالا و B برای ژن‌های با بیان پایین

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

جدول ۱: ده ژن اول بیشترین افتراق بیان را در عفونت ویروس EBV

Genes	LogFC	p-value
Upregulated genes		
KRTHB1	۴/۹۹۹۰۶۰	۶/۵ E-۱۰
LMO2	۴/۵۱۷۹۷۲۷	۴/۵ E-۱۰
LEMD1	۴/۳۷۸۱۳۷۸۲	۱/۷۱ E-۰۸
DHRS2	۴/۲۰۲۵۰۷۶	۱/۰۲ E-۱۵
FPRL2	۳/۸۰۹۰۶۲	۴/۶۲ E-۰۹
ESM1	۳/۲۹۵۶۴۰۵۸	۳/۳۱ E-۱۴
NMUR2	۳/۲۶۱۲۵۲۱۴	۱/۰۷ E-۰۷
FGF20	۲/۹۶۸۶۴۵۵۶	۳/۴۹ E-۱۰
MYH13	۲/۹۲۶۴۳۵۸۲	۳/۳۲ E-۰۹
FOSB	۲/۹۰۸۴۳۷۶	۱/۸۸ E-۰۵
Downregulated genes		
APOA2	-۶/۱۴۳۱۶۴۶۸	۱/۴۸ E-۱۴
OLR1	-۴/۷۹۸۱۸۹۸۶	۴/۳۴ E-۱۲
PHF11	-۴/۵۳۹۱۵۹۷۴	۲/۹۹ E-۱۹
LOC284422	-۴/۵۰۵۳۳۵۰۶	۴/۵۵ E-۱۶
VTN	-۴/۴۴۷۸۷۹۰۸	۱/۹۱ E-۱۴
CTSE	-۴/۲۰۹۹۷۸۸	۶/۰۷ E-۱۱
PAGE4	-۴/۱۸۵۹۲۴۲	۱/۵۳ E-۱۳
REG4	-۴/۱۳۶۱۶۳۵۴	۷/۰۰ E-۲۰
C12orf59	-۳/۹۱۴۲۷۷۶۴	۲/۳۲ E-۱۸
PRSS35	-۳/۸۷۳۵۲۶۹۶	۳/۳۶ E-۱۴

جدول ۲: ده ژن اول بیشترین افتراق بیان را در عفونت ویروس CMV

Genes	LogFC	
Upregulated genes		
EPCAM	۵/۳۲	۲/۱۲ E-۱۵
EPCAM	۴/۹۶	۱/۸۳ E-۱۴
SNAR-A1	۴/۲۹	۲/۳۶ E-۱۲
TCEAL2	۴/۱۶	۴/۹۸ E-۱۴
FAM71E1	۴/۰۷	۲/۵۳ E-۱۴
BEX2	۳/۹۸	۶/۹۲ E-۱۳
TMSB15A	۳/۹۶	۴/۲۷ E-۱۴
SEMA4D	۳/۹۵	۲/۱۶ E-۱۳
HIST2H2AA3	۳/۹	۴/۴۱ E-۱۴
APOE	۳/۹	۲/۳۸ E-۱۲
Downregulated genes		
THBS1	-۶/۵	۳/۶۸ E-۱۶
TAGLN	-۶/۴۸	۱/۱۳ E-۱۵
ACTG2	-۶	۲/۳۹ E-۱۶
CEMIP	-۵/۸۵	۱/۶۶ E-۱۵
IGFBP5	-۵/۷۷	۱/۲۵ E-۱۵
IGFBP5	-۵/۷۲	۱/۳۲ E-۱۵
TAGLN	-۵/۶۵	۱/۰۵ E-۱۴
IGFBP3	-۵/۶	۸/۸۱ E-۱۶
DKK1	-۵/۴۵	۸/۷۱ E-۱۶
SERPINE1	-۵/۳۳	۸/۳۸ E-۱۴

آنالیز Gene Ontology

در این قسمت ژن‌های با بیان بالا و پایین در دو بخش فرآیندهای سلولی و عملکردهای مولکولی ارزیابی شد. در

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

بخش فرآیندهای زیستی مسیرهای چرخه سلولی، پردازش فرایندهای سلولی، خود تنظیمی مثبت در مسیرهای متابولیسمی، تنظیم فرآیندهای بیوسنتزی و انتقالات درون سلولی، همچنین در عملکردهای مولکولی فسفات‌ها، اتصالات فریزلد، اتصلات اینتگرین‌ها، فاکتور رشد رگ‌های اندوتلیالی ۲ و فعالیت سایتوکاین‌ها وجود داشتند. همین بررسی به طور مشابه برای ژن‌های با بیان پایین نیز صورت گرفت که مسیرهای تنظیم متابولیسم فسفر، تنظیم تحرک سلولی، پاسخ به استرس‌های سلولی، پاسخ به مولکول‌های آلی، سازماندهی اندامک‌های سلولی و اصلاح ساختار ماکرومولکول‌ها در فرآیندهای زیستی و فعالیت NADH dehydrogenase و فعالیت ATP در عملکردهای مولکولی شرکت داشتند.

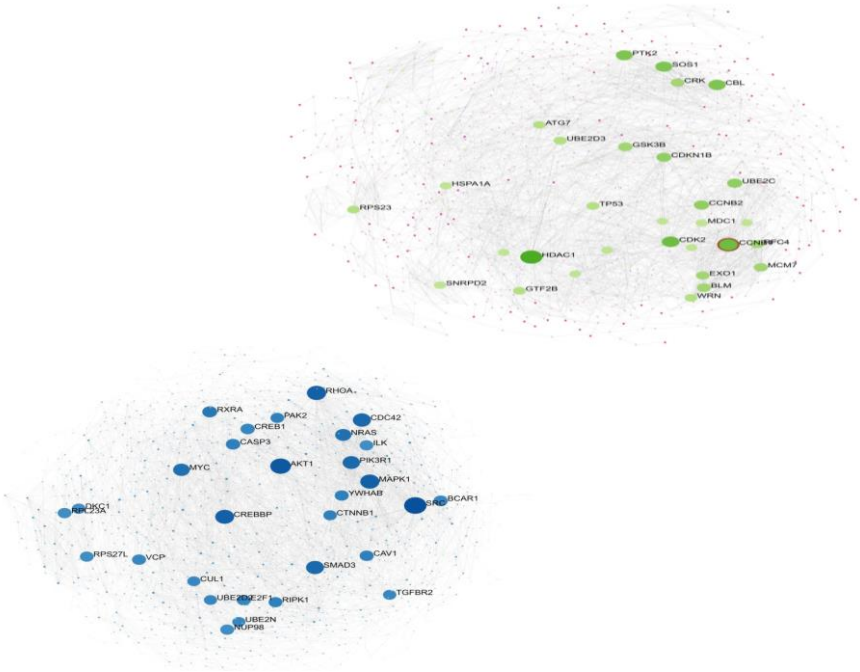
آنالیز شبکه پروتئینی

در این مرحله ژن‌های با بیان بالا و پایین که در مسیرهای مهم شرکت داشتند، بررسی شد. بر این اساس در شبکه پروتیینی با بیان بالا ۱۴۷ گره و ۷۱۰ لبه و برای شبکه پروتیینی با بیان پایین ۱۳۸ گره و ۳۱۰ لبه تشکیل شد که ارتباط بین پروتئین‌ها در مسیرهای عفونت ویروس‌های فرصت‌طلب مشخص شده‌اند (جدول های ۱، ۲ و ۳ و شکل ۴).

جدول۳: بیشترین ارتباطات پروتئین‌های با بیان بالا و پایین در شبکه

Proteins	Degree	Betweenness
Upregulated proteins		
HDAC1	۱۱۰	۱۲۰۳۳۱/۳۸
CCNB1	۷۰	۳۳۶۷۴۱/۶۲
CDK2	۶۳	۳۹۵۸۲/۵۱
CBL	۶۱	۵۳۸۰۸/۶۷
SOS1	۵۸	۴۴۸۲۷/۴۶
PTK2	۵۶	۵۱۱۲۲/۷۱
UBE2C	۴۶	۱۹۷۲۴/۵۹
CCNB2	۴۶	۹۳۶۶/۵۸
CDKN1B	۴۴	۳۲۸۷۹/۶۸
GSK3B	۴۲	۴۷۸۵۴/۴۴

Proteins	Degree	Betweenness
Downregulated proteins		
SRC	۱۶۵	۱۳۵۰۷۲/۲۲
AKT1	۱۲۹	۱۳۱۱۰۹/۶۹
RHOA	۱۰۵	۶۰۱۶۵/۷۵
MAPK1	۱۰۳	۴۷۴۸۵/۳۸
CREBBP	۹۹	۷۲۳۹۹/۲۹
CDC42	۸۸	۳۳۰۱۸/۰۷
SMAD3	۸۶	۵۱۶۱۸/۳۶
PIK3R1	۷۸	۲۹۲۱۵/۱۹
MYC	۷۰	۴۲۷۶۹/۴۵
NRAS	۶۴	۲۳۸۲۶/۲۲



شکل ٤: شبکه پروتئینی بین ژن‌های با بیان بالا و پایین در عفونت ویروس‌های فرصت طلب

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

بحث و نتیجه‌گیری

عفونت فرصت‌طلب عفونتی است که توسط عوامل بیماری‌زا (باکتری‌ها، قارچ‌ها، انگل‌ها یا ویروس‌ها) ایجاد می‌شود که از فرصتی که به طور معمول در دسترس نیست، استفاده می‌کنند. این فرصت‌ها می‌توانند از منابع مختلفی مانند سیستم ایمنی ضعیف همان‌طور که در سندرم نقص ایمنی اکتسابی یا هنگام درمان با داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، مانند درمان سرطان رخ می‌دهد [۱۶]. (یک میکروبیوم تغییر یافته (مانند اختلال در میکروبیوتای روده)، یا موانع پوششی شکسته شده (مانند ترومای نافذ). بسیاری از این پاتوژن‌ها در میزبان سالمی که سیستم ایمنی ضعیفی دارد، بیماری ایجاد نمی‌کنند و در برخی موارد می‌توانند تا زمانی که تعادل سیستم ایمنی مختل نشود، به عنوان عامل مشترک عمل کنند [۱۷،۱۸]. عفونت‌های فرصت‌طلب را نیز می‌توان به پاتوژن‌هایی نسبت داد که باعث بیماری خفیف در افراد سالم می‌شوند، اما زمانی که فرصت استفاده از میزبانی با نقص ایمنی داده می‌شوند، منجر به بیماری‌های جدی‌تر می‌شوند [۱۹]. در این مطالعه دو ویروس بسیار مهم از این دسته عفونت‌های ویروسی (اپشتین بار و سایتومگالو ویروس) انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه به کمک دانش بیوانفورماتیک، پروفایل بیان ژن در این دو ویروس ارزیابی شد تا بتوان مسیرهای سیگنالی مهمی که این ویروس‌ها را بسیار خطرناک کرده و سیستم ایمنی را تضعیف می‌کنند شناسایی کرده و ژن‌های دخیل در آن‌ها ارزیابی و ماهیت این ژن‌ها و پروتئین‌های آن‌ها نیز بررسی شد که نتایج جالبی نیز حاصل شد. تمایز پیشرفته سلول‌های T اختصاصی سایتو مگالو ویروس(CMV= Cytomegalovirus) نیز با عدم بیان گیرنده‌های تحریک‌کننده CD27 و CD28 مشخص می‌شود، که در غیر این صورت به طور اساسی در سلول‌های T ساده بیان می‌شوند. این برخلاف سایر سلول‌های CD8 T ویژه ویروس است. به عنوان مثال، سلول‌های T اختصاصی ویروس هپاتیت C و EBV اغلب بیان CD27 و CD28 را نشان می‌دهند و سلول‌های CD8 T اختصاصی HIV، با وجود از دست دادن پیشرفته CD28، همچنان CD27 را بیان می‌کنند [۲۰]، اگرچه ممکن است این نیز بستگی داشته باشد. در مورد وضعیت بیماری [۲۱] عفونت‌های حاد HCMV اغلب در گیرندگان پیوند CMV منفی که اندام CMV مثبت دریافت می‌کنند رخ می‌دهد. در این افراد، پاسخ سلول‌های T اختصاصی CMV عمدتاً شامل سلول‌های T حافظه CD27+CD28- CD45RA-CD45RO+ اندکی پس از اوج عفونت CMV است [۲۲]. با گذشت زمان، بیان CD27 از بین می‌رود و CD45RA دوباره در اکثر سلول‌ها بیان می‌شود [۲۳،۲۴]. از دست دادن تدریجی CD27 نیز در مدل‌های موش مشاهده می‌شود و احتمالاً ناشی از تحریک مزمن آنتی‌ژنی است [۲۵]. در مدل‌های موش، نقش عملکردی CD27 و CD28 در عفونت CMV مورد مطالعه قرار گرفته است و نشان می‌دهد که تحریک CD28 به ویژه در طول عفونت اولیه برای افزایش گسترش سلول‌های T خاص CMV مهم است در حالی که به نظر می‌رسد CD27 و لیگاند آن CD70 نقش فعال کننده‌ای را در طول عفونت ایفا می‌کنند. هر دو مرحله اولیه و نهفته عفونت [۲۹-۲۶]، گیرنده تحریکی OX40 پس از فعال شدن به طور گذرا تنظیم می‌شود و در مرحله نهفته مهم است [۳۰]. مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ۱ (PD-1)، آنتی‌ژن لنفوسیت T سیتوتوکسیک ۴ (CTLA-4)، دامنه ایمونوگلوبولین سلولی T و پروتئین دامنه موسین ۳ (TIM-3)، ژن فعال کننده لنفوسیت ۳ (LAG-3) و CD160 هستند. گیرنده‌های بازدارنده مرتبط با فنوتیپ خستگی سلول‌های PD-1 T؛ به وفور در سلول‌های T خاص ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی مزمن (Lymphocytic Choriomeningitis Virus =LCMV) در مدل‌های موش [۳۱] شناسایی شد و بعداً در تعدادی از عفونت‌های ویروسی مزمن از جمله HIV روی سلول‌های T تنظیم مثبت شد [۳۳، ۳۲]، ویروس هپاتیت B (HBV) [۳۴] یا HCV [۳۵] علاوه بر این، PD-1 و سایر مولکول‌های بازدارنده به وفور بر روی سلول‌های T در ریزمحیط تومور یافت می‌شوند و این جنبه مبنایی را برای تقویت سلول‌های T خسته با مسدود کردن این مولکول‌های بازدارنده تشکیل می‌دهد [۳۶]. در واقع، همان‌طور که توسط انواع LCMV که باعث ایجاد عفونت حاد یا مزمن می‌شوند، نشان داده شده است، القای فنوتیپ خسته توسط تحریک آنتی‌ژنی مزمن قوی ایجاد می‌شود [۳۷] و به دلیل فقدان کمک سلول T CD4 افزایش می‌یابد [۳۸]. در طول فاز نهفته، سلول‌های T اختصاصی CMV در گردش، سطوح نسبتاً پایینی از گیرنده‌های بازدارنده را بیان می‌کنند. بیان PD-1 در سلول‌های T اختصاصی CMV در مقایسه با سلول‌های T ویژه ویروس مزمن در برابر HBV، HIV و سلول‌های T اختصاصی EBV کمتر است. به همین ترتیب، TIM-3، CD160 و 2B4 نیز در سطوح پایین‌تری در سلول‌های T اختصاصی CMV در مقایسه با

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

سلول‌های T اختصاصی HIV بیان می‌شوند. با این وجود، تغییرات بین فردی بیان PD-1 و B42 مشاهده شده برای سلول‌های T اختصاصی CMV می‌تواند قابل توجه باشد. این ناهمگونی بیان PD-1 می‌تواند منعکس کننده فنوتیپ‌های تمایز متفاوت سلول‌های T حافظه ویژه ویروس باشد و این ممکن است مستقل از ظرفیت آن‌ها برای کنترل ویروس‌ها باشد. در واقع، بیان PD-1 با ظرفیت عملکردی (به عنوان مثال، ترشح سیتوکین ها و دگرانولاسیون) مرتبط نیست. علاوه بر این، داده‌ها نشان داد که سلول‌های CD8 T می‌توانند زمانی که فعال می‌شوند PD-1 را بیشتر تنظیم کنند [۴۲-۳۸]. در مجموع این نشان می‌دهد که PD-1، بیان شده در سلول های T خاص CMV، مستقل از فرسودگی سلول T است. کاربرد تمایز درمانی با هدف قرار دادن پلاستیسیته سلولی برای درمان بدخیمی‌های جامد با تأخیر مواجه شده است. کارسینوم نازوفارنکس (NPC=Cancer of the Nasopharynx) یک سرطان متمایز با تمایز ضعیف و شیوع بالای عفونت ویروس اپشتین بار (EBV) است. بیان پروتئین نهفته EBV LMP1 از طریق مهار رونویسی CEBPA باعث ایجاد وضعیت تمایززدایی و ساقه مانند با انعطاف‌پذیری بالا می‌شود. از نظر مکانیکی، LMP1 STAT5A را تنظیم می‌کند و HDAC1/2 را به محل CEBPA جذب می‌کند تا استیلاسیون هیستون آن را کاهش دهد. مهار HDAC بیان CEBPA را بازسازی کرد، تمایز زدایی سلولی و وضعیت ساقه مانند را در مدل‌های پیوند زنوگرافت موش معکوس کرد. این یافته‌ها بینشی جدید مبتنی بر اپی ژنتیک مکانیکی را در مورد پلاستیسیته سلولی ناشی از ویروس ارائه می‌کند و یک مفهوم امیدوارکننده از درمان تمایز در تومور جامد با استفاده از مهارکننده‌های HDAC برای هدف قرار دادن پلاستیسیته سلولی پیشنهاد می‌کند [۲۶]. AL-saffar نشان دادند، تعداد کل (۱۲۰) بافت پستان فیکس شده با فرمالین و پارافین، میانگین سنی بیماران مبتلا به کارسینوم پستان (۸/۷۶۳±۴۱/۷۵ سال) از میانگین سنی گروه تومورهای خوش خیم (۷/۸۲۵ ± ۳۹/۴۷ سال) و میانگین سنی زنان در گروه کنترل سالم (۷/۵۵۶±۳۷/۳۳ سال) بیشتر بود. درجه تمایز ضعیف سرطان پستان ((۴۲/۵ (BC ۴۰/۱۷٪)) را تشکیل می‌داد در حالی که افراد با درجه تمایز متوسط و خوب ((۳۰ (I ۴۰/۱۲٪)) و ۲۷/۵٪ (۱۱/۱۱) را تشکیل می‌دادند [۴۳]. به ترتیب DNA HCMV در ۳۷/۵ درصد (۱۵/۴۰) بافت‌ها از سرطان پستان و DNA HCMV در بافت‌های تومورهای خوش‌خیم پستان در ۱۷/۵ درصد (۷/۴۰) شناسایی شد. هیچ واکنش HCMV مثبت – ISH در بافت‌های سالم تخمدان گروه کنترل مشاهده نشد. واکنش مثبت P110-IHC در ۴۲/۵ درصد (۱۷ مورد از ۴۰ مورد) تومور بدخیم پستان مشاهده شد. در حالی که در تومور خوش خیم پستان در ۴۷/۵ درصد بیان شد. هیچ سیگنالی در بافت‌های گروه کنترل گزارش نشد. واکنش‌های مثبت CDK2-IHC در ۴۷/۵ درصد (۱۹/۴۰) موارد سرطان پستان آشکار شد. در حالی که در تومور خوش‌خیم پستان نتایج مثبت ۵۰٪ (۴۰/۲۰) بیان پروتئین CDK2- بود. هیچ سیگنالی در بافت‌های گروه کنترل گزارش نشد. واکنش مثبت P15-IHC در ۴۵٪ (۴۰/۱۸) تومورهای بدخیم پستان و ۳۵٪ (۴۰/۱۴) تومورهای خوش خیم تخمدان مشاهده شد. هیچ سیگنالی در بافت‌های گروه کنترل گزارش نشد [۴۴]. سیتومگالوویروس انسانی (HCMV) یک ویروس هرپس انسانی بیماری‌زا است که با علائم جدی و بالقوه تهدید کننده حیات در میزبان ضعیف یا دارای سیستم ایمنی همراه است. محدودیت‌هایی که گزینه‌های درمان ضد ویروسی در حال حاضر در دسترس هستند، شامل پانل باریکی از اهداف قابل دسترس، القای مقاومت دارویی ویروسی و همچنین عوارض جانبی شدید ناشی از دوز دارویی است. استراتژی‌های بهبود یافته هدف‌گیری دارو برای حل این مسائل، تمرکز تحقیقات این پژوهش است. به طور خاص، مهارکننده‌های کیناز دارویی (PKIs)، که یا به سمت کینازهای میزبان هدایت می‌شوند یا به سمت پروتئین کیناز pUL97 ویروسی هدایت می‌شوند، برای غلبه بر این محدودیت‌ها در نظر گرفته شده‌اند. اخیراً، شناسایی ترکیبی هم افزایی از دو PKI را گزارش کردند که به میزبان کیناز ۷ وابسته به سیکلین (CDK7) و ارتولوگ CDK ویروسی pUL97 هدایت می‌شوند. در این مطالعه، این یافته‌ها با نتایج اثبات شد: هم افزایی دارویی واقعی توسط کلاس‌های شیمیایی مختلف از جفت‌های PKI به pUL97 و CDK7 نشان داده شد. هیچ تقویت احتمالی سمیت سلولی توسط این ترکیبات دارویی مشاهده نشد. کاهش در سطوح دوز دارو برای ترکیب‌های هم افزایی بر اساس کمی و در مقایسه با تک‌درمان‌ها تعریف شد. مقادیر پروتئین‌های هدف CDK7 و pUL97 بیان شده در سلول‌های آلوده به HCMV با تصویربرداری کانفوکال ارزیابی شد، که نشان دهنده تعدیل قوی سطوح CDK7 در نتیجه درمان دارویی هم افزایی است. اهمیت عملکردی این کینازهای هدف، هر دو اتصال به سیکلین H، با ارزیابی تکثیر HCMV

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

تحت حذف ژنومی ویروسی ORF-UL97 یا حذف سیکلین سلولی نشان داده شد. ترکیب‌های جدیدی از هم افزایی دارویی خاص HCMV برای درمان‌های هدایت‌شده صرفاً میزبان با استفاده از PKIs در برابر CDK2، CDK7، CDK8 و/یا CDK9 نشان داده شد و یک ترکیب سه‌گانه PKI پشتیبانی بیشتری از رویکرد هم افزایی ارائه کرد [۴۵]. مطالعه حاضر نشان داد که پروتئین‌ها و ژن‌های مهمی در تقویت التهاب ویروس‌های فرصت طلب همچون اپشتین بار و سایتومگالو ویروس نقش عمده‌ای داشته که از میان آن‌ها CDK2, CCNB1, GSK3B, SRC و SMAD3 نقش بارزتری را در این مسیر نشان دادند. البته که مطالعات مولکولی بیشتری برای اثبات دقیق تر مسیرهای ویروسی مورد نیاز است.

تعارض منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد. این تحقیق، برگرفته از پایان نامه‌ای می‌باشد، که تمام منشور اخلاقی در آن رعایت و در دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر تهران انجام گرفته است. بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از کلیه کسانی که در این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، اعلام می‌نماییم.

References

1. Menotti L, Avitabile E, Gatta V, Malatesta P, Petrovic B, Campadelli-Fiume G. HSV as a platform for the generation of retargeted, armed, and reporter-expressing oncolytic viruses. Viruses 2018;10(7):352. https://doi.org/10.3390/v10070352

2. Tomer E, Cohen EM, Drayman N, Afriat A, Weitzman MD, Zaritsky A, et al. Coalescing replication compartments provide the opportunity for recombination between coinfecting herpesviruses. The FASEB Journal 2019;33(8):9388. doi: 10.1096/fj.201900032R

3. Moss P. From immunosenescence to immune modulation: a re-appraisal of the role of cytomegalovirus as major regulator of human immune function. Medical Microbiology and Immunology 2019;208(3-4):271-80. https://doi.org/10.1007/s00430-019-00612-x

4. Nikolich-Žugich J, Čicin-Šain L, Collins-McMillen D, Jackson S, Oxenius A, Sinclair J, et al. Advances in cytomegalovirus (CMV) biology and its relationship to health, diseases, and aging. GeroScience 2020;42:495-504. https://doi.org/10.1007/s11357-020-00170-8

5. Weissberg D, Mubiru F, Kambugu A, Fehr J, Kiragga A, von Braun A, et al. Ten years of antiretroviral therapy: incidences, patterns and risk factors of opportunistic infections in an urban Ugandan cohort. PloS one 2018;13(11):e0206796. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206796

6. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. Clinical Infectious Diseases 2005;40(Supplement_3):S131-235. https://doi.org/10.1086/427906

7. Solomon FB, Angore BN, Koyra HC, Tufa EG, Berheto TM, Admasu M. Spectrum of opportunistic infections and associated factors among people living with HIV/AIDS in the era of highly active anti-retroviral treatment in Dawro Zone hospital: a retrospective study. BMC Research Notes 2018;11(1):1-7. https://doi.org/10.1186/s13104-018-3707-9

8. Nalini V, Segu R, Deepa PR, Khetan V, Vasudevan M, Krishnakumar S. Molecular insights on post-chemotherapy retinoblastoma by microarray gene expression analysis. Bioinformatics and Biology Insights 2013;7:BBI-S12494. https://doi.org/10.4137/BBI.S1249

9. Cannon MJ, Schmid DS, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. Reviews in Medical Virology 2010;20(4):202-13. https://doi.org/10.1002/rmv.655

10. Khan N, Hislop A, Gudgeon N, Cobbold M, Khanna R, Nayak L, et al. Herpesvirus-specific CD8 T cell immunity in old age: cytomegalovirus impairs the response to a coresident EBV infection. The J Immunol 2004 15;173(12):7481-9. https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.12.7481

11. Sylwester AW, Mitchell BL, Edgar JB, Taormina C, Pelte C, Ruchti F, et al. Broadly targeted human cytomegalovirus-specific CD4+ and CD8+ T cells dominate the memory compartments of exposed subjects. J Exp Med 2005;202(5):673-85. https://doi.org/10.1084/jem.20050882

12. Sissons JP, Wills MR. How understanding immunology contributes to managing CMV disease in immunosuppressed patients: now and in future. Medical Microbiology and Immunology 2015;204:307-16. https://doi.org/10.1007/s00430-015-0415-0

13. Holtappels R, Pahl-Seibert MF, Thomas D, Reddehase MJ. Enrichment of immediate-early 1 (m123/pp89) peptide-specific CD8 T cells in a pulmonary CD62Llo memory-effector cell pool during latent murine cytomegalovirus infection of the lungs. Journal of Virology 2000;74(24):11495-503. doi: https://doi.org/10.1128/jvi.74.24.11495-11503.2000

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

14. Venkatesan N, Deepa PR, Vasudevan M, Khetan V, Reddy AM, Krishnakumar S. Integrated analysis of dysregulated miRNA-gene expression in HMGA2-silenced retinoblastoma cells. Bioinformatics and Biology Insights 2014;8:BBI-S16958.
15. Pichler S, Gu W, Hartl D, Gasparoni G, Leidinger P, Keller A, et al. The miRNome of Alzheimer's disease: consistent downregulation of the miR-132/212 cluster. Neurobiology of Aging 2017;50:167-e1. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.09.019
16. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
17. Schroeder MR, Stephens DS. Macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology 2016;6:98. https://doi.org/10.3389/fcimb.2016.00098
18. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirtliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. Clinical Microbiology Reviews 2014;27(3):419-40. doi: https://doi.org/10.1128/cmr.00092-13
19. Caballero MT, Polack FP. Respiratory syncytial virus is an "opportunistic" killer. Pediatric Pulmonology 2018;53(5):664-7. https://doi.org/10.1002/ppul.23963
20. Appay V, Dunbar PR, Callan M, Klenerman P, Gillespie GM, Papagno L, et al. Memory CD8+ T cells vary in differentiation phenotype in different persistent virus infections. Nat Med 2002;8(4):379-85. https://doi.org/10.1038/nm0402-379
21. van Baarle D, Kostense S, van Oers MH, Hamann D, Miedema F. Failing immune control as a result of impaired CD8+ T-cell maturation: CD27 might provide a clue. Trends in Immunology 2002;23(12):586-91. doi:https://doi.org/10.1016/S1471-4906(02)02326-8
22. Wills MR, Okecha G, Weekes MP, Gandhi MK, Sissons PJ, Carmichael AJ. Identification of naive or antigen-experienced human CD8+ T cells by expression of costimulation and chemokine receptors: analysis of the human cytomegalovirus-specific CD8+ T cell response. J Immunol 2002;168(11):5455-64. https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5455
23. Van Leeuwen EM, Koning JJ, Remmerswaal E, Van Baarle D, Van Lier RA, Ten Berge IJ. Differential usage of cellular niches by cytomegalovirus versus EBV-and influenza virus-specific CD8+ T cells. J Immunol 2006;177(8):4998-5005. https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.8.4998
24. Pipeling MR, West EE, Osborne CM, Whitlock AB, Dropulic LK, Willett MH, et al. Differential CMV-specific CD8+ effector T cell responses in the lung allograft predominate over the blood during human primary infection. J Immunol 2008;181(1):546-56. https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.1.546
25. Welten SP, Redeker A, Franken KL, Benedict CA, Yagita H, Wensveen FM, et al. CD27-CD70 costimulation controls T cell immunity during acute and persistent cytomegalovirus infection. Journal of Virology. 2013;87(12):6851-65. doi: https://doi.org/10.1128/jvi.03305-12
26. Arens R, Loewendorf A, Her MJ, Schneider-Ohrum K, Shellam GR, Janssen E, et al. B7-mediated costimulation of CD4 T cells constrains cytomegalovirus persistence. Journal of Virology 2011;85(1):390-6. doi**:** https://doi.org/10.1128/jvi.01839-10
27. Arens R, Loewendorf A, Redeker A, Sierro S, Boon L, Klenerman P, et al. Differential B7–CD28 costimulatory requirements for stable and inflationary mouse cytomegalovirus-specific memory CD8 T cell populations. J Immunol 2011;186(7):3874-81. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003231
28. Welten SP, Melief CJ, Arens R. The distinct role of T cell costimulation in antiviral immunity. Current Opinion in Virology 2013;3(4):475-82. https://doi.org/10.1016/j.coviro.2013.06.012
29. Welten SP, Redeker A, Franken KL, Oduro JD, Ossendorp F, Čičin-Šain L, et al. The viral context instructs the redundancy of costimulatory pathways in driving CD8+ T cell expansion. Elife 2015;4:e07486.
30. Humphreys IR, Loewendorf A, De Trez C, Schneider K, Benedict CA, Munks MW, et al. OX40 costimulation promotes persistence of cytomegalovirus-specific CD8 T Cells: A CD4-dependent mechanism. J Immunol 2007;179(4):2195-202. https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.4.2195
31. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. Nature 2006;439(7077):682-7. https://doi.org/10.1038/nature04444
32. Trautmann L, Janbazian L, Chomont N, Said EA, Gimmig S, Bessette B, et al. Upregulation of PD-1 expression on HIV-specific CD8+ T cells leads to reversible immune dysfunction. Nature Medicine 2006;12(10):1198-202. https://doi.org/10.1542/peds.2007-0846PPPP
33. Day CL, Kaufmann DE, Kiepiela P, Brown JA, Moodley ES, Reddy S, et al. PD-1 expression on HIV-specific T cells is associated with T-cell exhaustion and disease progression. Nature 2006;443(7109):350-4. https://doi.org/10.1038/nature05115
34. He XH, Jia QT, Li FY, Saltis M, Liu Y, Xu LH, et al. CD8+ T cells specific for both persistent and non-persistent viruses display distinct differentiation phenotypes but have similar level of PD-1 expression in healthy Chinese individuals. Clinical Immunology 2008;126(2):222-34. https://doi.org/10.1016/j.clim.2007.08.021
35. Sekyere SO, Suneetha PV, Kraft AR, Zhang S, Dietz J, Sarrazin C, et al. A heterogeneous hierarchy of co-regulatory receptors regulates exhaustion of HCV-specific CD8 T cells in patients with chronic hepatitis C. Journal of Hepatology 2015;62(1):31-40. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.008
36. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. Cancer cell 2015;27(4):450-61. doi: 10.1016/j.ccell.2015.03.001

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]

37. Shin H, Blackburn SD, Blattman JN, Wherry EJ. Viral antigen and extensive division maintain virus-specific CD8 T cells during chronic infection. J Exp Med 2007;204(4):941-9. https://doi.org/10.1084/jem.20061937

38. Matloubian M, Concepcion RJ, Ahmed R. CD4+ T cells are required to sustain CD8+ cytotoxic T-cell responses during chronic viral infection. Journal of Virology 1994;68(12):8056-63. doi: https://doi.org/10.1128/jvi.68.12.8056-8063.1994

39. Hertoghs KM, Moerland PD, van Stijn A, Remmerswaal EB, Yong SL, van de Berg PJ, et al. Molecular profiling of cytomegalovirus-induced human CD8+ T cell differentiation. The Journal of Clinical Investigation 2010;120(11):4077-90.

40. Sauce D, Almeida JR, Larsen M, Haro L, Autran B, Freeman GJ, Appay V. PD-1 expression on human CD8 T cells depends on both state of differentiation and activation status. Aids 2007;21(15):2005-13. doi*:* 10.1097/QAD.0b013e3282eee548

41. Petrovas C, Casazza JP, Brenchley JM, Price DA, Gostick E, Adams WC, et al. PD-1 is a regulator of virus-specific CD8+ T cell survival in HIV infection. J Exp Med 2006;203(10):2281-92. https://doi.org/10.1084/jem.20061496

42. Buggert M, Tauriainen J, Yamamoto T, Frederiksen J, Ivarsson MA, Michaëlsson J, et al. T-bet and Eomes are differentially linked to the exhausted phenotype of CD8+ T cells in HIV infection. PLoS Pathogens 2014;10(7):e1004251. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004251

43. AL-saffar AK. Association of Molecular Localization of Human Cytomegalovirus (HMCV) and P110, CDK2 & P15 Genes Expression Products in Tissues from Iraqi Female Patients with Breast Tumors. Annals of the Romanian Society for Cell Biology 2021;25(6):15369-85.

44. Xie J, Wang Z, Fan W, Liu Y, Liu F, Wan X, et al. Targeting cancer cell plasticity by HDAC inhibition to reverse EBV-induced dedifferentiation in nasopharyngeal carcinoma. Signal Transduction and Targeted Therapy 2021;6(1):333. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00702-4

45. Tang J, Wang F, Cheng G, Si S, Sun X, Han J, et al. Wilms' tumor 1-associating protein promotes renal cell carcinoma proliferation by regulating CDK2 mRNA stability. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2018;37(1):1-2. https://doi.org/10.1186/s13046-018-0706-6

[Downloaded from jhbmi.com on 2024-10-12]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2023.26]