Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(3): 186-202
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
Medical Informatics Research Center, Kerman University of Medical Sciences

Original article

Investigating the microRNAs Involved in the Acute Phase of Hepatocellular Carcinoma Caused by Hepatitis C Virus

Seyedeh Fatemeh Mousavi Kardar[1], Mahnaz Mohammadi[2]*, Behnaz Esfandiari[2]

1. MSC in Biology, Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Islamic Azad University, Islamshahr Branch of Islamic Azad University, Islamshahr, Tehran, Iran
2. Assistant Professor, Department of Biology, IsI.C., Islamic Azad University, Islamshahr, Iran.

ARTICLE INFO:

Article History:

Received: 30 Jun 2024

Accepted: 18 Nov 2024

Published: 20 Dec 2024

**Corresponding Author:*

Mahnaz Mohammadi

Email:

m-mohamadi@iiau.ac.ir

Citation: Mousavi Kardar SF, Mohammadi M, Behnaz Esfandiari B. Investigating the microRNAs Involved in the Acute Phase of Hepatocellular Carcinoma Caused by Hepatitis C Virus. Journal of Health and Biomedical Informatics 2024; 11(3): 186-202. [In Persian]

Abstract

Introduction: Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancers in the world. In this study, we examined and nominated the genes present in the pathways of hepatocellular carcinoma associated with HCV using bioinformatics analysis.

Method: The appropriate dataset for analysis was selected from the GEO database. This dataset included gene expression profiles in hepatocellular carcinoma associated with HCV. Gene clusters with high and low expression levels were categorized. Rich databases such as Enrichr, STRING, and GEPIA were also used. Finally, the candidate genes were isolated.

Results: A total of 512 genes with high expression and 500 genes with low expression were involved in the progression pathways of hepatocellular carcinoma. The pathways associated with the cell cycle, cell adhesion, AMPK, PPAR, and MAPK were clearly observed. After evaluating the relationship between protein networks, ADH4, FBP1, and ACS1 showed increased expression, while CDK4, E2F1, and MAPK3 genes displayed decreased expression. All these genes were noted in the survival curve; over a period of about 15 months, the survival rate of patients was less than 20%. miR-21-5p, hsa-miR-24-3p, and hsa-miR-25-3p were significantly more effective in regulating these genes.

Conclusion: Bioinformatics analyses of key and important genes were introduced through the examination of gene expression profile data. ADH4, FBP1, and ACS1 genes showed increased expression, whereas the CDK4, E2F1, and MAPK3 genes displayed decreased expression, which may play an important role in targeting the genes involved in hepatocellular carcinoma associated with HCV.

Keywords: Hepatocellular Carcinoma, MiRNAs, Gene Expression Profile, Bioinformatics Analysis, Hepatitis C virus

© 2024 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 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقاله پژوهشی

بررسی میکروارناهای دخیل در ایجاد فاز حاد هپاتوسلولار کارسینوما به واسطه ویروس هپاتیت C

سیده فاطمه موسوی کاردار[۱]، مهناز محمدی[۲*]، بهناز اسفندیاری[۲]

۱. کارشناس ارشد رشته میکروبیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، تهران، ایران

۲. استادیار، گروه زیست شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله

دریافت: ۱۴۰۳/۴/۱۰

پذیرش: ۱۴۰۳/۸/۲۸

انتشار برخط: ۱۴۰۳/۹/۳۰

نویسنده مسئول:

مهناز محمدی

ایمیل:

m-mohamadi@iiau.ac.ir

ارجاع: موسوی کاردار سیده فاطمه، محمدی مهناز، اسفندیاری بهناز. بررسی میکروارناهای دخیل در ایجاد فاز حاد هپاتوسلولار کارسینوما به واسطه ویروس هپاتیت C. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۴۰۳؛ ۱۱(۳): ۲۰۲-۱۸۶.

چکیده

مقدمه: هپاتوسلولار کارسینوما یکی از سرطان‌های شایع در دنیا است. در این مطالعه با استفاده از آنالیز بیوانفورماتیک به بررسی و کاندید نمودن ژن‌های موجود در مسیرهای هپاتوسلولار کارسینوما با HCV پرداخته شد.

روش کار: با مراجعه به پایگاه داده GEO دیتاست مناسب برای آنالیز انتخاب گردید. این دیتاست شامل پروفایل بیان ژنی در هپاتوسلولار کارسینوما همراه با HCV بود. کلاسترهای ژنی با بیان بالا و پایین دسته‌بندی شدند. همچنین از پایگاه‌های داده غنی همچون Enrichr، STRING و GEPIA استفاده شد. در نهایت ژن‌های کاندید شده جدا شدند.

یافته‌ها: ۵۱۲ ژن با بیان بالا و ۵۰۰ ژن با بیان پایین در مسیرهای پیشرفت سرطان هپاتوسلولار کارسینوما نقش داشتند. مسیرهای چرخه سلولی، چسبندگی سلولی، AMPK, PPAR و MAPK به صورت بارزی مشاهده شدند. پس از ارزیابی ارتباط بین شبکه‌های پروتئینی، ADH4, FBP1 و ACS1 افزایش بیان و ژن‌های CDK4 و E2F1 و MAPK3 کاهش بیان داشتند. تمامی این ژن‌ها در منحنی بقا، در بازه حدود ۱۵ ماه، زنده مانی بیماران کمتر از ۲۰٪ مشاهده شدند. hsa-mir-24-3p ،mir-21-5p و hsa-mir-25-3p به صورت بارزی در تنظیم این ژن‌ها مؤثرتر بودند.

نتیجه‌گیری: آنالیزهای بیوانفورماتیک ژن‌های کلیدی و مهمی را با بررسی در سطح داده‌های پروفایل بیان ژن معرفی کردند، ژن‌های ADH4, FBP1 و ACS1 افزایش بیان و ژن‌های CDK4 و E2F1 و MAPK3 کاهش بیان داشت. که می‌توانند نقش مهمی را در هدف قرار دادن ژن‌های دخیل در هپاتوسلولار کارسینوما با HCV به همراه داشته باشند.

کلیدواژه‌ها: هپاتوسلولار کارسینوما، MiRNAs، پروفایل بیان ژن، آنالیز بیوانفورماتیک، ویروس هپاتیت C

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

مقدمه

ویروس هپاتیت C یک ویروس RNA هپاتوتروپیک، یکی از علل اصلی بیماری مزمن کبدی است. کارسینوم هپاتوسلولار HCC(Hepatocellular carcinoma) یک عارضه اصلی مرتبط با عفونت ویروس(hepatitis C virus) HCV است که میزان مرگ و میر و عوارض قابل توجهی دارد. توسعه HCC ناشی از HCV یک فرآیند تدریجی است و تحت تأثیر طول مدت بیماری و ژنوتیپ ویروسی است. هدف از درمان HCV حذف عفونت، کاهش سرعت انتقال به افراد دیگر و کاهش خطر ابتلاء به HCC است. عوامل ضد ویروسی با اثر مستقیم به عنوان گزینه‌های درمانی امیدوارکننده ظاهر شده‌اند و با نرخ پاسخ ویروسی پایدار (Sustained viral response)SVR بالا همراه هستند [۱،۲]. HCV مزمن و سیروز کبدی مرتبط عوامل خطر اصلی برای ایجاد HCC هستند. سرطان کبد یک فرآیند چند مرحله‌ای است که ممکن است سال‌ها طول بکشد. این شامل تجمع تدریجی تغییرات ژنتیکی مختلف است که منجر به توده بدخیم می‌شود. دگرگونی بدخیم سلول‌های کبدی از طریق افزایش گردش سلولی کبد، ناشی از آسیب مزمن کبد و بازسازی، در زمینه التهاب و استرس اکسیداتیو اتفاق می‌افتد. پروتئین‌های HCV ممکن است مستقیماً مسیرهای میتوژنیک را تنظیم کنند، مرگ سلولی را مسدود کرده و تولید ROS را القا کنند. علاوه بر این، HCV با تجمع لنفوسیت‌های نفوذی به کبد و تولید چندین سیتوکین مانند LTα و LTβ، که به شدت با تکوین HCC مرتبط هستند، باعث التهاب مداوم می‌شود. التهاب مزمن تولید ROS را تشدید می‌کند که منبع اصلی جهش‌های ژنتیکی در نظر گرفته می‌شود. ROS همچنین با القای مسیر TGF-β مرتبط است که منجر به فعال شدن سلول‌های ستاره‌ای کبدی و فیبروژنز می‌شود. TGF-β همراه با TLR4 نقش مهمی در انتقال اپیتلیال – مزانشیمی ایفا می‌کند. HCV متابولیسم لیپید میزبان را تنظیم نمی‌کند و باعث تجمع چربی کبد می‌شود که در بسیاری از بیماران با HCC مرتبط است. HCV همچنین قادر به القای مسیرهای رگ‌زایی و متاستاتیک است. اخیراً نشان داده شده است که پلی‌مورفیسم‌ها، عمدتاً در ژن‌های DEPDC5 و MICA، خطر ابتلاء به HCC را افزایش می‌دهند [۳].

بروز HCC در سراسر جهان به دلیل شیوع متغیر عوامل خطر ناهمگن است. به گفته آژانس بین‌المللی تحقیقات و سرطان، ۸۰ درصد موارد HCC در جنوب صحرای آفریقا و شرق آسیا رخ می‌دهد و عوامل خطر اصلی در این جا هپاتیت B و قرار گرفتن در معرض آفلاتوکسین است، در حالی که عامل خطر اولیه در ایالات متحده آمریکا، اروپا و ژاپن هپاتیت C است. میزان بروز HCC در ایالات متحده طی چهار دهه گذشته سه برابر شده است. HCC در سال ۲۰۱۲، ۱۴ میلیون بود و انتظار می‌رود در دو دهه آینده به ۲۲ میلیون افزایش یابد. HCC در مردان بیشتر از زنان رخ می‌دهد. HCC میانگین بقای پنج ساله کمتر از ۱۵٪ دارد. بروز سرطان کبد با سن تعدیل شده از ۱/۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر به ۴/۶ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در میان بومیان آمریکا و بومیان آلاسکا و پس از آن سیاه پوستان، سفید پوستان و اسپانیایی‌ها افزایش یافته است. پیش‌بینی می‌شود که سرطان کبد ششمین سرطان شایع تشخیص داده شده و چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان در سال ۲۰۲۲ باشد. در مقایسه با سایر سرطان‌ها، در مجموع ۸۴۱،۰۰۰ (۴/۷٪) سرطان کبد جدید نیز در سال ۲۰۱۸ رخ داده است. به ۷۸۲۰۰۰ (۸/۲٪) مرگ و میر رسیده است [۴،۵]. نظارت مادام‌العمر برای HCC در بیماران مبتلا به فیبروز و سیروز با پیامدهای اقتصادی و روانی قابل توجهی همراه است. با پیشرفت‌های نوظهور در روش‌های درمانی، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پیشرفت فیبروز می‌تواند پس از دستیابی به SVR رخ دهد. نه به طور معمول انجام می‌شوند و نه از نظر بالینی عملی هستند. در این مرحله، تعیین این که آیا بیوپسی‌ها بر اساس رگرسیون بافت‌شناسی فیبروز را فراهم می‌کنند، دشوار است. به طور مشابه، مطالعات روی نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی فیبروز نیز در تعیین رگرسیون فیبروز پس از SVR بی‌نتیجه است. به همین دلیل یافتن بیومارکرهای مشترک بین HCV و HCC می‌تواند پنجره‌های جدیدی به روی درمان و تشخیص بهتر داشته باشد [۶]. عفونت به ویروس هپاتیت C و همچنین سرطان هپاتوسلولار کارسینوما در ایران شیوع قابل توجهی داشته که می‌توان با یافتن میکروارناهای دخیل در ایجاد این دو بیماری، درمان‌های هدفمندتری را پیش رو قرار داد و یا زمانی که بیمارانی صرفاً به عفونت هپاتیت C مبتلا می‌شوند را از لحاظ ریسک ابتلاء به سرطان هپاتوسلولار کارسینوما هم ارزیابی نمود. با وجود بیوانفورماتیک علمی به روز، در یک دهه گذشته می‌توان به واسطه بررسی پروفایل بیان ژن، ارتباط افتراق بیان ژن‌ها را در نمونه‌های کنترل و بیماران مورد ارزیابی قرار داد. این تکنیک به کمک آنالیز داده‌ها در سطح علوم رایانه به ما کمک می‌کند تا بتوان ژن‌ها و مولکول زیستی دقیق‌تری را انتخاب نمود. این علم به ما این فرصت را می‌دهد که مارکرهای زیستی در سطوح بافت یا سرم یا سایر ترشحات بدن انسان و یا حتی سایر موجودات آزمایشگاهی را پیدا نمود. همچنین کمک شایانی به

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

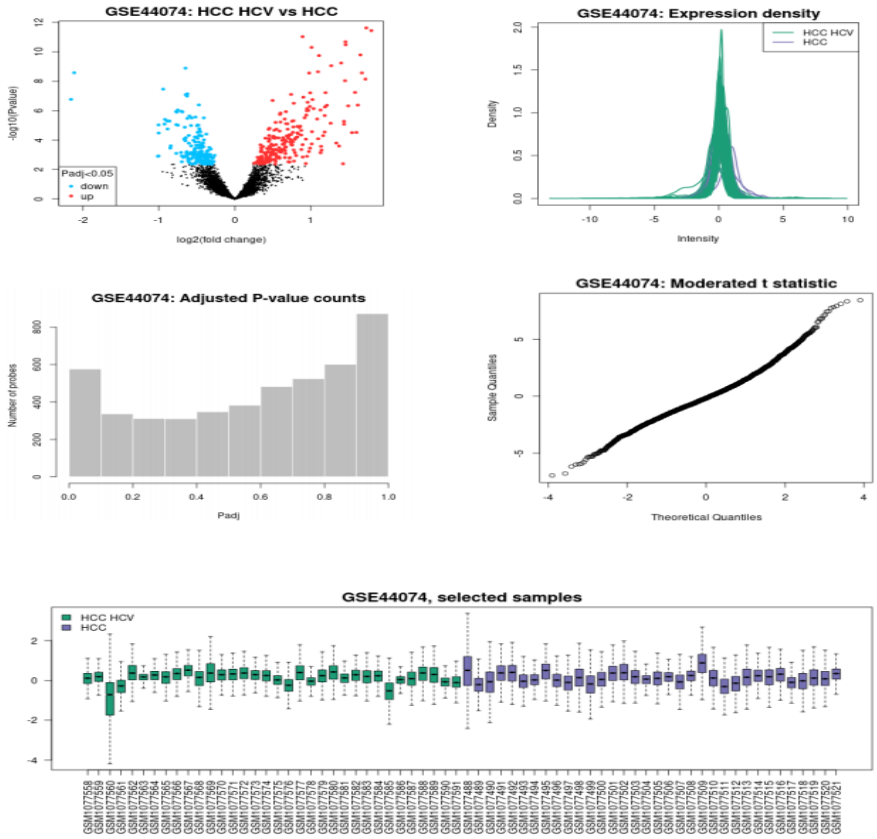
مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

یافتن انواع بیومارکرها از سطح ژنوم تا پروتئوم را در انواع سرطان‌های مختلف به همراه داشته است [۹-۷]. این امر موجب شد، که در این مطالعه با استفاده از آنالیزهای پیوسته و یکپارچه بیوانفورماتیک به بررسی پروفایل بیان ژن HCV و HCC پرداخته و مسیرها و پروتئین‌های اختصاصی در این دو بیماری مرتبط با هم را جداسازی و مورد ارزیابی بیشتر قرار داد.

روش کار

دیتاست پروفایل بیان ژن هپاتوسلولار کارسینوما و هپاتوسلولار کارسینوما با HCV: در این مطالعه دیتاست GSE44074 از پایگاه داده GEO (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo) انتخاب و مورد استفاده قرار گرفت. این دیتاست دارای ۵۲ نمونه است که شامل دو گروه ۳۲ عضوی به صورت هپاتوسلولار کارسینوما و هپاتوسلولار کارسینوما با HCV بود. پلتفرم استفاده شده در این دیتاست GPL13536 (Kanazawa Univ. Human Liver chip 10k) بود.

آماده‌سازی داده‌های پروفایل بیان ژن برای انجام آنالیزهای تکمیلی: دیتاست GSE146698 به کمک آنالیز GEO2R جداسازی شد. سپس ژن‌های با p- value< ۰/۰۵، logFC<-1, logFC>1 جدا شد و پس از آن ژن‌های با بیان بالا و پایین دسته‌بندی شدند. در نهایت داده‌ها در فایل اکسل ذخیره و برای سایر آنالیزها آماده گردید (تصویر ۱).



تصویر ۱: اطلاعات کلی ار پروفایل بیان ژن دیتاست GSE44074 که مرتبط با هپاتوسلولار کارسینوما با HCV

تصویر A نمودار ولکانو افتراق بیان ژن‌ها را بین این دو گروه نشان داده شده است. در تصویر B نمودار تراکم بیان ژن‌ها نشان می‌دهد. تصویر C بار پلات از میزان تعداد ژن‌های معنی دار بوده و نمودار در ارتباط با شاخص T STATIC است. نمودار جعبه ای نموه های 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 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

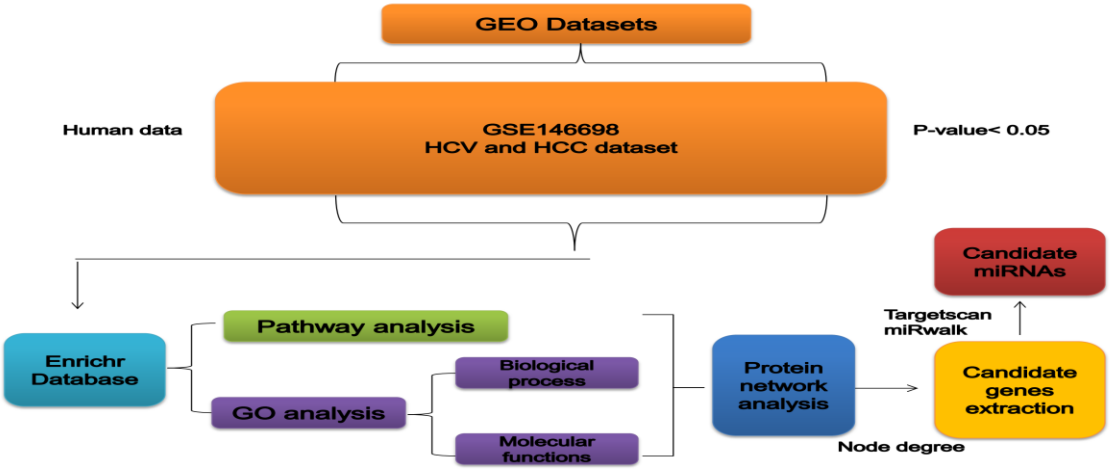
بررسی مسیرهای سیگنالی: از دیتاست GSE44074 ژن‌هایی که دارای افتراق بیان بودند به صورت جداگانه با پایگاه داده Enrichr (https://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr)آنالیز شد و به کمک KEGG و Human cyc مسیرهای سیگنالی مرتبط و ژن های دخیل در هرکدام انتخاب شد. لازم به ذکر است که p- value< ۰/۰۵ برای مطالعه مسیرهای سیگنالی مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی ماهیت ژن‌ها: در این قسمت، از مسیرهای سیگنالی منتخب و مرتبط با هپاتوسلولار کارسینوما با HCV ژن‌های آن‌ها جدا شد و به کمک پایگاه داده Enrichr و panther (http://www.pantherdb.org/geneListAnalysis.do)، دو بخش، فرایندهای زیستی(BP(Biological Processes و عملکرد های مولکولی MF(Molecular Functions) 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 GO در پایگاه داده STRINGS (https://string-db.org) آپلود شد و شبکه ارتباط بین پروتئین‌ها به دست آمد. برای نمایش بهتر داده‌ها از نرم‌افزار cytoescape نسخه ۳.۷.۱ استفاده شد.

بررسی کاندیدهای ژنی در داده‌های بالینی: در این قسمت پس از انتخاب نمودن مهم‌ترین پروتئین‌های ارتباطی، آن‌ها در پایگاه داده GEPIA وارد و با داده‌های بالینی در سطح بیان ژن و زنده مانی مورد ارزیابی قرار گرفت.

بررسی میکروارناهای مهم: در این قسمت پس از کاندید نمودن ژن‌ها و پروتئین‌های مهم از پایگاه‌های داده miRwalk و miRnet استفاده شد و شبکه ارتباطی جذابی برای ترسیم و نشان داده‌ها ترسیم شد.



تصویر ۲: مسیر شماتیک نحوه انجام آنالیز بیوانفورماتیک

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 معنی دار انتخاب شد.

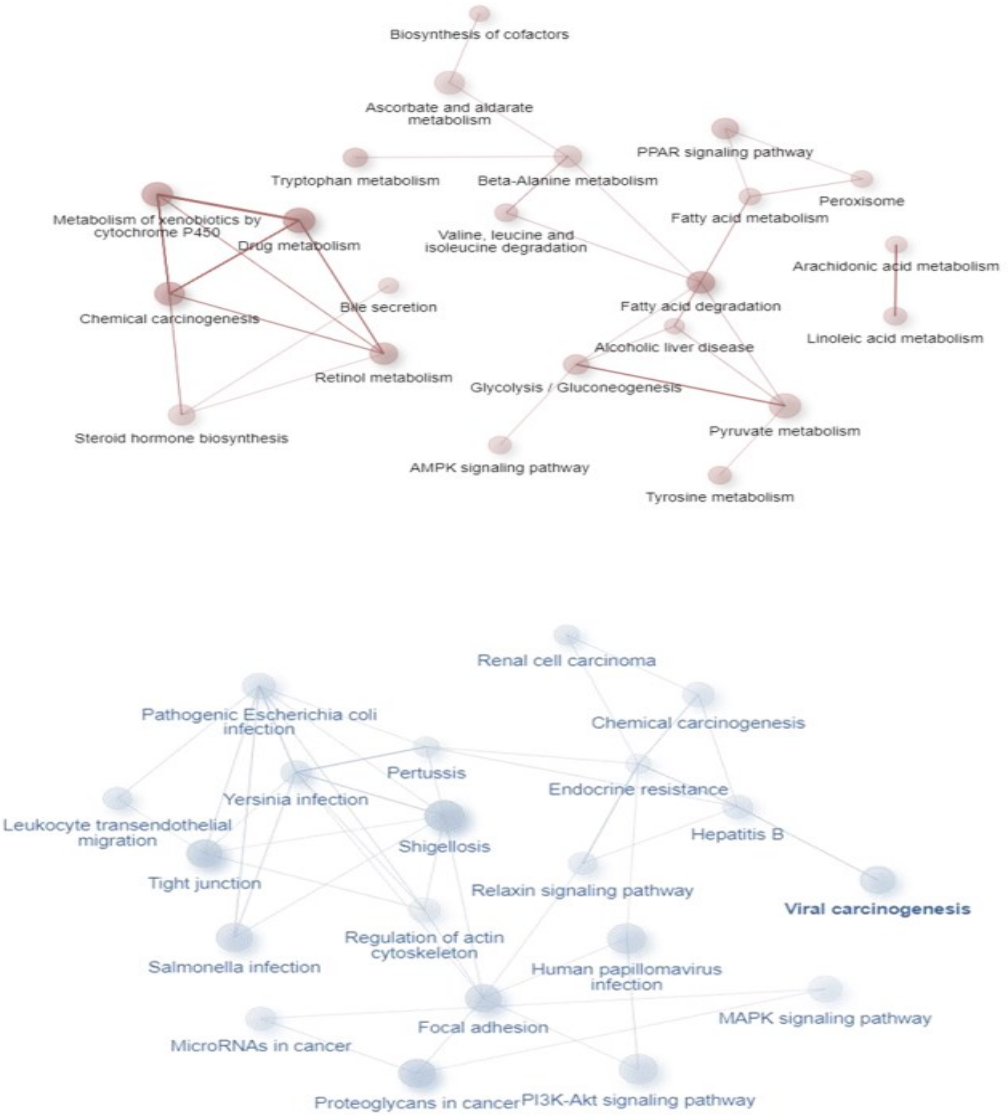
نتایج

ژن‌های گلیکولیز، سنتز کلسترول، سنتز مانوز و کوندرویتین سولفات، افتراق بیان بارزتری در هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با HCV نشان دادند. آنالیز پروفایل بیان ژن GSE44074 نشان داد که ۵۱۲ ژن با بیان بالا و ۵۰۰ ژن با بیان پایین می‌توانند در مسیرهای هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با HCV نقش داشته باشند (تصویر ۳). مسیرهای بیوسنتز کلسترول، متابولیسم هورمون‌های

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

استرویدی، مسیر AMPK و متابولیسم پیروات، متابولیسم اسیدهای چرب و مسیر PPAR بیان بالا داشته و مسیرهای چرخه سلولی، اتصالات محکم سلولی، چسبندگی سلولی، مهاجرت سلول‌های ایمنی، PI3K/AKT و MAPK بیان پایین داشتند (جدول ۱).



تصویر ۳: مسیرهای سیگنالی رنگ قرمز برای ژن‌های با بیان بالا و رنگ آبی برای ژن‌های با بیان پایین

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

جدول ۱: ده ژن اول بیشترین افتراق بیان و ده ژن دوم کمترین افتراق بیان را در هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با HCV

Genes	p-value	LogFC
	Upregulated genes	
IGFBP3	3.63E-12	۱/۷۹۶۳۳۹
FBP1	2.39E-12	۱/۷۲۹۳۱۴
PCK1	7.21E-09	۱/۷۱۷۳۳۷
SLC22A1	2.74E-09	۱/۶۷۱۳۷۸
CYP2C9	1.63E-10	۱/۶۵۲۳۵
HAMP	3.04E-05	۱/۵۹۹۷۶۴
ADH4	5.81E-08	۱/۴۵۸۲۳
IGKC	3.14E-05	۱/۵۴۱۲۱۹
BHMT	4.80E-07	۱/۴۹۱۳۸
GLYAT	3.31E-11	۱/۴۵۸۲۲
	Downregulated genes	
SPINK1	1.73E-07	-۲/۱۵۵۸۵
GPC3	2.67E-09	-۲/۱۱۳۷۴
CHRDL1	1.27E-03	-۱/۰۱۱۶۹
EPHX1	9.39E-06	-۱/۰۰۴۱۹
SPARCL1	1.22E-03	-۱/۰۰۳۷۳
CSTA	3.34E-05	-۱/۰۰۱۹
DCBLD1	1.41E-02	-۰/۹۵۰۲۴
S100A10	3.45E-08	-۰/۹۴۲۹۸
CCT3	8.20E-06	-۰/۹۲۴۲۲
STMN1	3.98E-06	-۰/۹۱۸۹۴

آنالیز Gene Ontology: در این قسمت ژن‌های با بیان بالا و پایین در دو بخش فرآیندهای سلولی و عملکردهای مولکولی مورد ارزیابی گرفت. در بخش فرآیندهای زیستی مسیرهای چرخه سلولی، پردازش فرآیندهای 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 داشت. 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 داشت (تصویر ۴ و ۵).

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

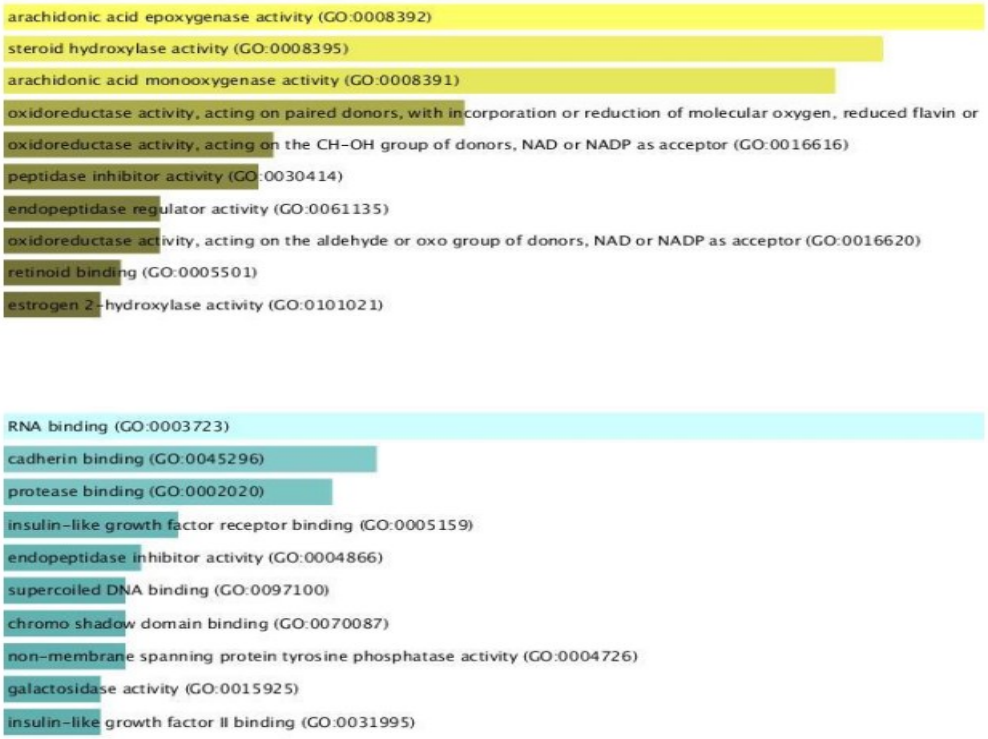
مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان



تصویر ۴: بار پلات بین فرآیندهای زیستی در هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با HCV که بیان بالا و پایین داشت به کمک پایگاه داده shiny GO

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

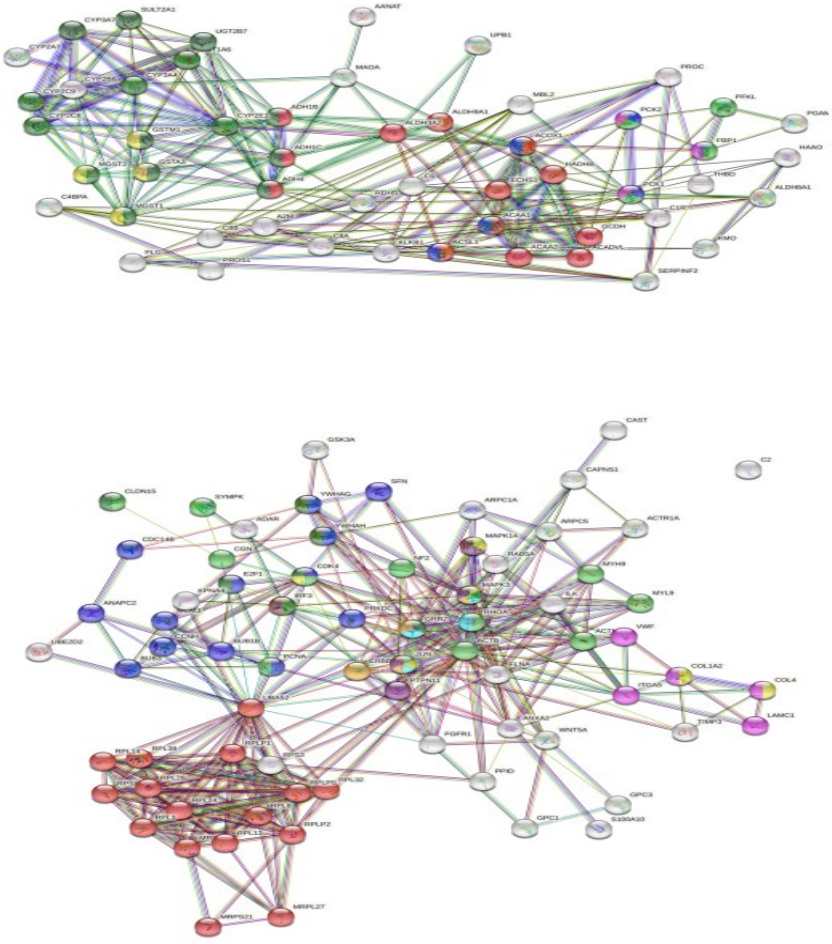


تصویر ۵: عملکردهای مولکولی بین ژن‌های با بیان بالا و پایین

آنالیز شبکه پروتئینی: در این مرحله ژن‌های با بیان بالا و پایین که در مسیرهای مهم شرکت داشتند، مورد بررسی گرفت. بر این اساس در شبکه پروتئینی با بیان بالا ۳۶ گره و ۱۱۲ لبه و برای شبکه پروتئینی با بیان پایین ۵۲ گره و ۲۳۲ لبه تشکیل شده است که ارتباط بین پروتئین‌ها در مسیرهای چرخه سلولی، عفونت‌های ویروسی، تکوین سرطان، MAPK و AMPK مشخص شده است (تصویر۶).

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

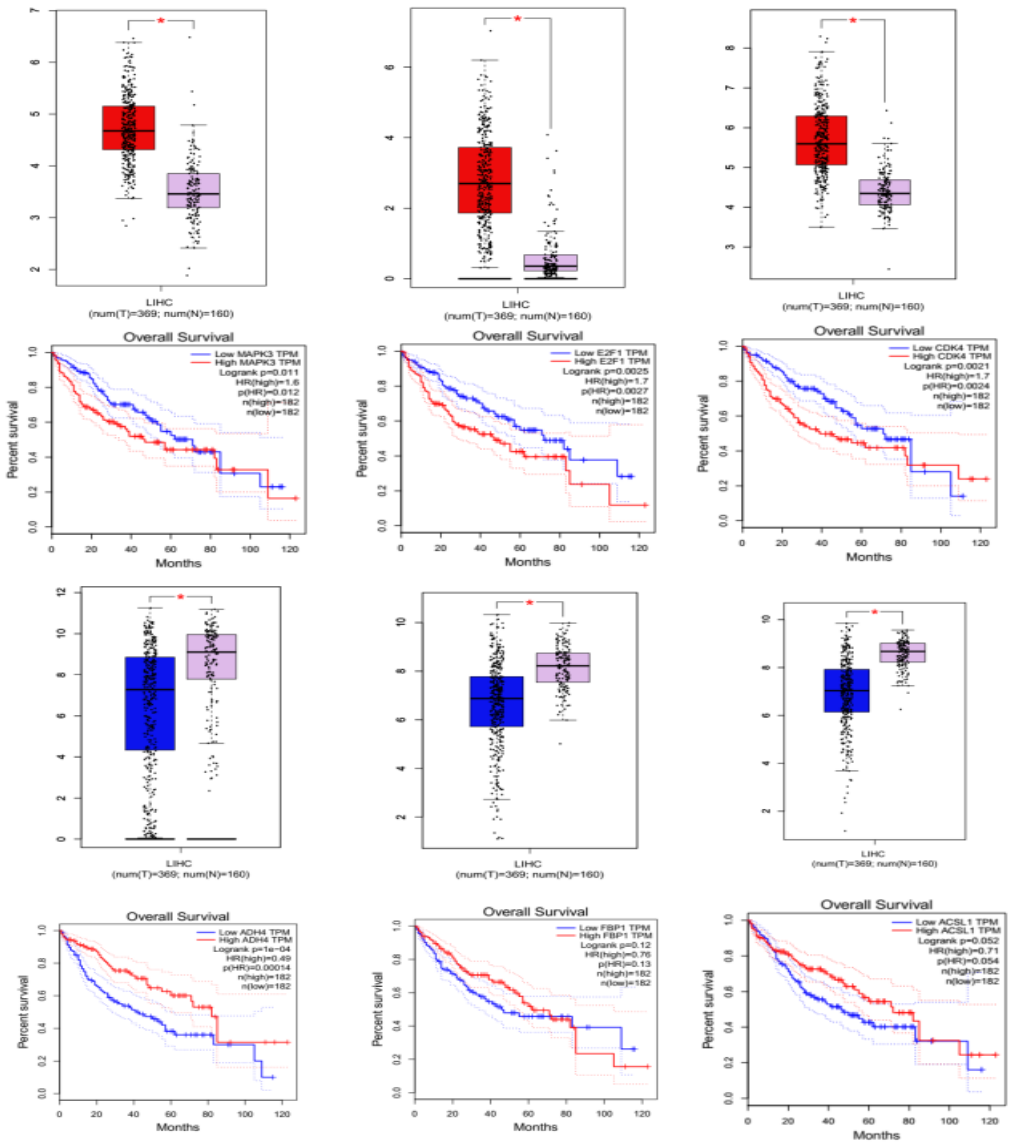
مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان



تصویر ۶: شبکه پروتئینی بین ژن‌های با بیان بالا و پایین، مسیرهای فسفاتیدیل اینوزیتول، بیوسنتز کلسترول، عفونت ویروسی در سرطان و PPAR

بررسی ژن‌های کاندید شده در داده‌های بالینی مرتبط با هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با HCV: در این قسمت ژن‌ها و محصولات پروتئینی مرتبط با فعالیت سلول‌های بنیادی سرطانی گلیوبلاستوما ارزیابی شد. بر این اساس ژن‌های ADH4, FBP1 و ACS1 افزایش بیان و ژن های CDK4 و E2F1 و MAPK3 کاهش بیان داشت. تمامی این ژن‌ها در یک بازه زمانی تقریباً مشابه که حدود ۱۵ ماه پس از ابتلا به هپاتوسلولار کارسینوما بودند، کاهش چشمگیری در زنده مانی افراد مشاهده شد و در نمودار زنده مانی همان‌گونه که قابل مشاهده است، نرخ زنده مانی به زیر ۲۰ درصد می‌رسد (تصویر ۷).

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

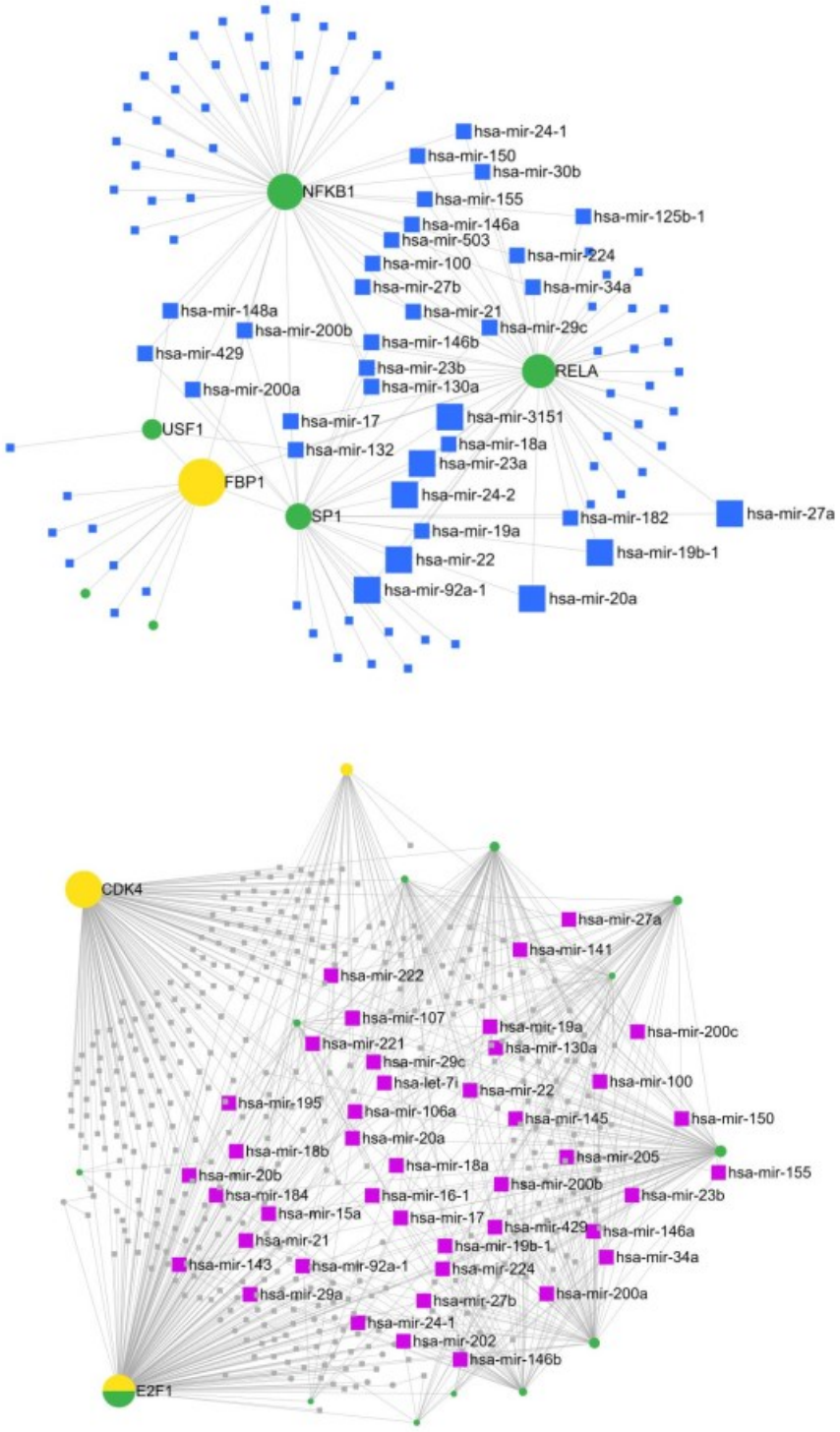


تصویر ۷: بیان و منحنی بقا در ژن‌های کاندید با بیان بالا و پایین (از بالا به پایین به ترتیب مربوط به ژن ADH4, FBP1 و ACS1 افزایش بیان و ژن های CDK4 و E2F1 و MAPK3 کاهش بیان)

بررسی میکروارناهای تنظیم گر مرتبط با ژن‌های کاندید شده: در این قسمت ژن‌ها و محصولات پروتئین‌هایی که در داده‌های بالینی مرتبط با هپاتوسلولار کارسینوما بودند را از لحاظ میکروارناهای مرتبط با آن‌ها مورد ارزیابی گرفت. hsa-mir-376c-3p، hsa-mir-143-5p، hsa-mir-873-5p، hsa-mir-1286، hsa-mir-1265 و hsa-mir-3665 در ژن‌های با بیان بالا و hsa-let-7a-5p، hsa-mir-17-5p، hsa-mir-20a-5p، hsa-mir-21-5p، hsa-mir-24-3p، hsa-mir-24-3p و hsa-mir-25-3p به صورت بارزی مشخص شد (تصویر ۸).

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی دوره یازدهم، شماره سوم، سال ۱۴۰۳، ص ۲۰۲-۱۸۶
doi: 10.34172/jhbmi.2024.24
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان



تصویر ۸: میکروارناهای تنظیم کننده ژن‌های کاندید در نمونه‌های انسانی که بیان بالا و پایین، در شبکه‌های مجزا

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

بحث و نتیجه‌گیری

عفونت با ویروس هپاتیت C مزمن (HCV) یکی از علل اصلی بیماری کبد و کارسینوم سلولی کبدی (HCC) است که دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان است. پس از کشف ویروس، تنها سه دهه پیش، این رشته موفق به توسعه روش‌هایی شده است که ایمنی فرآورده‌های خونی، درک ویروس‌شناسی مولکولی، اپیدمیولوژی، پاتوژنز بالینی عفونت HCV و کشف اهداف درمان‌های ضد ویروسی را تغییر داده است. مهم‌تر از همه، این اکتشافات منجر به ایجاد آنتی‌ویروس‌های ایمن و بسیار مؤثر با اثر مستقیم (DAAs) شده است که درمان ویروسی را در بیش از ۹۰ درصد از بیماران تحت درمان ممکن می‌سازد [۱۰،۱۱]. با این وجود، چالش‌های بالینی و علمی عمده باقی مانده است. درمان هنوز فقط برای کسری از بیماران مبتلا در سراسر جهان در دسترس است و بسیاری از بیماران تشخیص داده نشده و یا در کشورهایی زندگی می‌کنند که درمان غیرقابل دسترس است. واکسن HCV مورد نیاز فوری برای ریشه کنی عفونت هنوز در دسترس نیست. علاوه بر این، علیرغم درمان مؤثر ویروسی، خطر ابتلاء به HCC همچنان بالا است، اگرچه به طور قابل توجهی به ویژه در بیماران مبتلا به فیبروز پیشرفته کبد کاهش می‌یابد. چندین مطالعه قبلی شواهدی را برای افزایش خطر عود HCC در بیماران تحت درمان با DAA پیشنهاد کرده اند، اگرچه مطالعات بعدی نشان داده است که اثرات بالینی مشاهده شده بر بروز HCC احتمالاً بین DAAs و رژیم‌های قبلی مبتنی بر اینترفرون قابل مقایسه است. با این حال، مطالعات تجربی نشان داده‌اند که پیامد مولکولی آن‌ها ممکن است بین رژیم‌های جدید و قدیمی با توجه به تعدیل ایمنی میزبان و مسیرهای انکوژنی متفاوت باشد [۱۲،۱۳]. کارشناسان با تمرکز بر چالش‌هایی در ریشه‌کنی ویروسی و پیشگیری از HCC، به سرعت در حال تحول ارائه نظرات جدید می‌باشند. پرادات و همکاران چشم انداز در حال تغییر اپیدمیولوژی HCV و همچنین شواهد موجود و چشم انداز آینده در مورد بروز HCC پس از پاسخ ویروسی پایدار (SVR) را نشان دادند. Sanduzzi-Zamparelli و همکاران، آخرین شواهد بالینی در مورد عود HCC پس از DAA را که یکی از نگرانی‌های اصلی در چند سال گذشته است، بررسی کرده است. Alazard-Dany و همکاران مروری بر آخرین دانش در مورد چرخه زندگی HCV و استراتژی‌های ضد ویروسی جدید برای اهداف ویروسی آن را بررسی نمود. ویرزی و همکاران خلاصه مسیرهای سیگنالینگ سلولی تعدیل شده توسط HCV به عنوان اهداف بالقوه برای مداخله پیشگیرانه معرفی کردند. Luxenburger و همکاران تغییرات در پاسخ سلول‌های T پس از درمان ویروسی، به ویژه توسط DAAs، و دخالت آن‌ها در پاتوژنز پس از SVR را بررسی کرد. Hayes و همکاران داده‌های تجربی در حال حاضر جمع آوری شده در مورد مکانیسم‌های مولکولی توسعه HCC پس از SVR، که ممکن است بین DAAها و رژیم‌های مبتنی بر اینترفرون متفاوت باشد، گزارش کرده است. Plissonnier و همکاران RNAهای غیر کدکننده را برای نقش آن‌ها در پاتوژنز بیماری کبد و به عنوان نشانگرهای زیستی در گردش در HCC پس از SVR مورد بحث قرار داد. این یافته‌های بالینی و تجربی که به سرعت در حال انباشته شدن هستند و مطالعات در حال انجام به طور جمعی به حذف نهایی عفونت HCV و بهبود مدیریت بالینی HCC پس از SVR کمک می‌کنند [۲۱-۱۴]. در مطالعه حاضر برای دست‌یابی به دقیق‌ترین بیومارکرهای ارتباطی بین هپاتوسلولار کارسینوما و HCV به بررسی پروفایل بیان ژن در این داده‌ها پرداخته شد و در نهایت ژن‌ها، پروتئین‌ها و میکروارناهای مهمی شناسایی شد. نکته‌ای که در این مطالعه بسیار مورد توجه قرار گرفت، این بود که ژن‌هایی که با HCV نسبت به HCC ارزیابی شدند، الگوی بیان متفاوتی داشتند و تا حدودی می‌توان گفت که الگوی بیانی برعکس داشتند. می‌توان تا حدودی نتیجه گرفت ژن‌هایی که توسط HCV مرتبط با HCC درگیر می‌شوند در ابتدای فعالیت و پیشرفت سرطان هپاتوسلولار کارسینوما حرکت کرده و پس از رسیدن به مرحله هپاتوسلولار کارسینوما الگوی بیانی ژن‌های کاندید شده به نفع HCC تغییر بیانی می‌دهند.

مطالعه Wangو همکاران نشان داد که CDK4/Cyclin D1 p53-RS را در Ser249 مشتق از سرطان فسفریله می‌کند و تعامل آن را با c-Myc در هسته تقویت می‌کند، در نتیجه بیوژنز ریبوزومی وابسته به c-Myc و تکثیر سلول‌های HCC را افزایش می‌دهد. در این جا Wang امکان هدف‌گیری مشترک CDK4 و p53-RS را با مهارکننده‌های مولکول کوچک موجود به عنوان یک درمان ترکیبی بالقوه برای HCC که دارای p53-RS است بررسی کردند. در واقع، درمان همزمان سلول‌های HCC حاوی (p53-RS)، یک مهارکننده CDK4/6 و CP-31398(CP)، ترکیبی که می‌تواند ترکیب ذاتی و فعالیت رونویسی p53 جهش یافته را بازیابی کند، عملکرد فعال‌سازی c-Myc p53-RS را به شدت سرکوب کرد. این ترکیب از PD با CP یک اثر هم‌افزایی بر مهار رشد سلول‌های HCC به شیوه ای وابسته به p53-RS، به ویژه در دوز پایین تر نشان داد. این نتایج نشان می‌دهد که هدف گیری مشترک CDK4 و

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

p53-RS می‌تواند به عنوان یک رویکرد بالقوه برای توسعه یک درمان مؤثر برای HCC که دارای p53-RS است، عمل کند. که در آن عملکرد CDK4 بسیار مهم است [۲۲]. همبستگی مثبتی بین پروتئین تنظیم‌کننده چرخه سلولی CDK4 و سطح JMJD6 وجود داشت. تجزیه و تحلیل مکانیسم نشان داد که JMJD6 بیان CDK4 را با هدف قرار دادن مستقیم به پروموتر آن ارتقاء می‌دهد و با PCAF تعامل می‌کند تا تغییرات هیستون روی پروموتر CDK4 را تنظیم کند. علاوه بر این، Wan و همکاران دریافتند که مهار CDK4 توانایی JMJD6 را در افزایش تکثیر سلولی از بین برد [۲۳]. مطالعه Kang و همکاران با هدف بررسی نقش RNA 630 غیر کد کننده بلند (LINC00630) در سرطان کبد انجام شد. (qRT-PCR) برای بررسی بیان LINC00630 در رده‌ها و بافت‌های سلولی HCC انجام شد. پس از بیان بیش از حد LINC00630 در رده های سلولی HCC، سنجش کیت شمارش سلولی-۸ (CCK-8)، سنجش BrdU و فلوسیتومتری برای تشخیص تکثیر سلولی HCC، آپوپتوز و پیشرفت چرخه سلولی انجام شد. پایگاه داده catRAPID برای پیش‌بینی رابطه اتصال بین LINC00630 و فاکتور رونویسی(E2F1) E2F 1 به کار گرفته شد، و سنجش‌های کاهش RNA و رسوب ایمنی (RNA) برای تأیید این رابطه انجام شد. اتصال E2F1 به ناحیه پروموتر کیناز ۲ (CDK2) وابسته به سیکلین با استفاده از روش ژن گزارشگر دوگانه لوسیفراز و روش واکنش زنجیره ای پلیمراز کمی ایمونوفیراسیون کروماتین (ChIP-qPCR) تأیید شد. وسترن بلات برای تشخیص بیان پروتئین E2F1 و CDK2 در سلول‌های HCC انجام شد. بیان LINC00630 در HCC تنظیم شده و به طور قابل‌توجهی با مرحله TNM و متاستاز به غدد لنفاوی مرتبط بود. بیان بیش از حد LINC00630 تکثیر سلولی HCC و پیشرفت چرخه سلولی را تسهیل کرد و آپوپتوز سلولی را مهار کرد، در حالی که شکست LINC00630 اثرات معکوس داشت. LINC00630 به طور مستقیم با E2F1 محدود می‌شود. بیان بیش از حد LINC00630 اتصال E2F1 به ناحیه پروموتر CDK2 را افزایش داد، در نتیجه رونویسی CDK2 را گسترش داد، در حالی که از بین بردن LINC00630 رونویسی CDK2 را مهار کرد. در مجموع، LINC00630 رونویسی CDK2 را با به کارگیری E2F1 در ناحیه پروموتر CDK2 گسترش داده و در نتیجه پیشرفت بدخیم HCC را ارتقاء داد بازآرایی متابولیسم لیپید در بیماری کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) به پیشرفت بیماری کمک می‌کند. NAFLD به عنوان یک خطر بزرگ برای سرطان کبد (HCC) ظاهر شده است، که در آن برنامه‌ریزی مجدد متابولیک یک مشخصه است. شناسایی محرک‌های متابولیک ممکن است اهداف درمانی را برای بهبود درمان HCC نشان دهد[۲۴]. در اینجا، Romero سهم فاکتورهای رونویسی E2F1 و E2F2 را در HCC مرتبط با NAFLD و دخالت آن‌ها در ارتباط مجدد متابولیک در طول پیشرفت بیماری بررسی کردند. در موش‌هایی که رژیم غذایی پرچرب (HFD) و دی اتیل نیتروزامین (DEN) دریافت کردند، بیان E2f1 و E2f2 در HCC مرتبط با NAFLD افزایش یافت. در NAFLD انسان، سطوح E2F1 و E2F2 نیز افزایش یافته و همبستگی مثبت داشتند. موش‌های E2f1 و E2f2 به سرطان کبد ناشی از DEN-HFD و تجمع چربی مرتبط مقاوم بودند. تجویز DEN-HFD در موش های E2f1 و E2f2 اکسیداسیون اسید چرب (FAO) و افزایش بیان Cpt2، آنزیمی ضروری برای FAO، که کاهش آن با سرطان کبد مرتبط با NAFLD مرتبط است را افزایش داد. این نتایج پس از ناک داون E2f2 در کبد خلاصه شد، و بیان بیش از حد E2f2 اثرات مخالف را برانگیخت. اتصال E2F2 به پروموتر Cpt2 در کبد موش DEN-HFD در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است، که دلالت بر نقش مستقیم E2F2 در سرکوب رونویسی دارد. در HCC انسان، عبارات E2F1 و E2F2 با بیان CPT2 همبستگی معکوس دارند. در مجموع، این نتایج نشان می‌دهد که فعال شدن محور E2F1-E2F2-CPT2 یک محیط غنی از چربی مورد نیاز برای سرطان کبد را فراهم می‌کند [۲۵،۲۶]. مطالعه Chen بیان بیش از حد LINC00852 به طور مثبت با تکثیر سلولی HCC، تهاجم و مهاجرت نشان داد. در حالی که ارتباط منفی با آپوپتوز سلولی داشت. LINC00852 miR-625 را مقید کرد که E2F1 را هدف قرار داد. بیان بیش از حد miR-625 یا تنظیم پایین E2F1 اثرات سرطان زایی LINC00852 را معکوس کرد [۲۷]. مطالعه Rashad و همکاران یک مطالعه مورد شاهدی شامل ۲۰۰ شرکت کننده (۶۰ بیمار CHC، ۳۹ بیمار سیروز پس از HCV، ۵۱ مورد HCC) و ۵۰ داوطلب سالم بود. پروفایل‌های بیان miRNA-27a و miRNA-18b سرم با استفاده از (qRT-PCR) اندازه گیری شد. سطح بیان miRNA-27a و miRNA-18b در موارد سیروز پس از هپاتیت C در مقایسه با گروه کنترل و CHC به طور قابل توجهی افزایش یافت. در گروه HCC، تنها سطح بیان miRNA-27a به طور قابل توجهی افزایش یافت. علاوه بر این، سطح بیان miRNA-27a و miRNA-18b با متاستاز دوردست، درجه Child-Pugh و متاستاز به غدد لنفاوی همبستگی مثبت داشت. تجزیه و تحلیل رگرسیون لجستیک

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

نشان داد که بیان miRNA-27a یک پیش‌بینی‌کننده مستقل سیروز در بین CHC بود. تجزیه و تحلیل مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) نشان داد که سطوح بیان miRNA-27a و miRNA-18b بیومارکرهای مفیدی هستند که سیروز را از CHC متمایز می‌کنند [۲۸]. سرم miR-331-3p در مراحل اولیه HCC به طور قابل توجهی در مطالعه Sun و همکاران بالاتر از CLD و HC بود و پس از عمل در مراحل اولیه HCC به طور قابل توجهی کاهش یافت. برعکس، miR-23b-3p سرم در مراحل اولیه HCC به طور قابل توجهی کمتر بود و پس از جراحی به طور قابل توجهی افزایش یافت. علاوه بر این، miR-23b-3p سرم در تشخیص HCC در مراحل اولیه از بیماران CLD، بالاتر بود. در تشخیص HCC در مراحل اولیه از فیبروز/سیروز شدید (F3 + F4)، هر دو miR-23b-3p، miR-23b-3p .331-3p)، عملکرد تشخیصی بهتری نسبت به AFP داشت miR-331-3p نیز ارتباط معنی داری با مراحل BCLC HCC نشان داد [۲۹]. مطالعه Li و همکاران توالی یابی Illumina برای غربال کردن پروفایل های بیان miRNA ها در نمونه های سرمی بیماران HCC مرتبط با HCV و بیماران سیروز کبدی (LC) مورد استفاده قرار گرفت. RT-qPCR برای تأیید miRNA های تغییر یافته بین دو گروه استفاده کردند. علاوه بر این، miRNAهای کاندید در نمونه‌های سرمی ۴۰ بیمار HCC، ۵۴ بیمار LC، ۵۵ بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن HCV و ۴۵ فرد سالم مورد بررسی قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل منحنی مشخصه عملکرد گیرنده (ROC) برای ارزیابی عملکرد تشخیصی miRNAها برای تشخیص HCC استفاده شد. نتایج چهار miRNA (miR-122-5p، miR-331-3p، miR-494-3p، miR-224-5p) به طور قابل توجهی افزایش یافتند و دو miRNA (miR-185-5p، miR-23b-3p) به طور قابل توجهی در بیماران HCC در مقایسه با بیماران LC کاهش یافته‌اند. تجزیه و تحلیل منحنی ROC نشان داد که شش miRNA می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای تشخیص HCC مورد استفاده قرار گیرند [۳۰].

در انتها می‌توان گفت که پروتئین‌های انتخابی در این مطالعه و میکروارناهای انتخاب شده نقش احتمالی مهمی در ایجاد هپاتوسلولار کارسینوما مرتبط با عفونت HCV دارد. ژن‌های ADH4, FBP1 و ACS1 افزایش بیان و ژن‌های CDK4 و E2F1 و MAPK3 کاهش بیان داشت. پیشنهاد می‌شود که ژن‌ها و پروتئین‌ها و میکروارناهای کاندید شده در شرایط آزمایشگاهی نیز ارزیابی شوند.

تعارض منافع

بین نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافع وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله مراتب سپاس و قدردانی خود را از کلیه کسانی که در این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، اعلام می‌نماییم.

حمایت مالی

حمایت مالی وجود ندارد.

کد اخلاق

این تحقیق، برگرفته از پایان‌نامه‌ای می‌باشد، که تمام منشور اخلاقی در آن رعایت و در دانشگاه آزاد واحد اسلامشهر- تهران انجام گرفته است.

سهم مشارکت نویسندگان

بین نویسندگان به یک نسبت مشارکت وجود دارد.

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

References

[1]. Goto K, Roca Suarez AA, Wrensch F, Baumert TF, Lupberger J. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: when the host loses its grip. Int J Mol Sci 2020;21(9):3057. doi: 10.3390/ijms21093057
[2]. Ioannou GN, Green PK, Beste LA, Mun EJ, Kerr KF, Berry K. Development of models estimating the risk of hepatocellular carcinoma after antiviral treatment for hepatitis C. J Hepatol 2018;69(5):1088-98. doi: 10.1016/j.jhep.2018.07.024.
[3]. Goto K, Roca Suarez AA, Wrensch F, Baumert TF, Lupberger J. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma: when the host loses its grip. Int J Mol Sci 2020;21(9):3057. doi: 10.3390/ijms21093057.
[4]. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, Chung RT, Chan AT, Ludvigsson JF. Association of aspirin with hepatocellular carcinoma and liver-related mortality. N Engl J Med 2020;382(11):1018–28. doi: 10.1056/NEJMoa1912035
[5]. Kim D, Li AA, Perumpail BJ, Gadiparthi C, Kim W, Cholankeril G, et al. Changing trends in etiology-based and ethnicity-based annual mortality rates of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology. 2019;69(3):1064–74. doi: 10.1002/hep.30161
[6]. Petruzziello A. Epidemiology of Hepatitis B Virus (HBV) and Hepatitis C Virus (HCV) Related Hepatocellular Carcinoma. Open Virol J 2018;12:26–32. doi: 10.2174/1874357901812010026
[7]. Mansoori B, Duijf PH, Mohammadi A, Safarzadeh E, Ditzel HJ, Gjerstorff MF, Cho WC, Baradaran B. MiR-142-3p targets HMGA2 and suppresses breast cancer malignancy. Life Sciences 2021;276:119431. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119431
[8]. 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
[9]. Balaji S, Rao A, Saraswathi KK, Sethu Nagarajan R, Santhi R, Kim U, et al. Focused cancer pathway analysis revealed unique therapeutic targets in retinoblastoma. Medical Oncology 2024;41(7):168. doi: 10.1007/s12032-024-02391-9
[10]. Flynn MJ, Sayed AA, Sharma R, Siddique A, Pinato DJ. Challenges and opportunities in the clinical development of immune checkpoint inhibitors for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2019;69(5):2258–70. doi: 10.1002/hep.30337
[11]. Chen CJ. Global elimination of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: opportunities and challenges. Gut 2018;67(4):595-8. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315407
[12]. Berkan-Kawińska A, Piekarska A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease--changing trends and specific challenges. Curr Med Res Opin 2020;36(2):235–43. doi: 10.1080/03007995.2019.1683817.
[13]. Baumert TF, Hoshida Y. Addressing the challenges of hepatitis C cure and persistent risk of hepatocellular carcinoma. Viruses 2019;11(5):441. https://doi.org/10.3390/v11050441
[14]. Pradat P, Virlogeux V, Trepo E. Epidemiology and elimination of HCV-related liver disease. Viruses. 2018;10:545. doi: 10.3390/v10100545
[15]. Sanduzzi-Zamparelli M, Boix L, Leal C, Reig M. Hepatocellular carcinoma recurrence in HCV patients treated with direct antiviral agents. Viruses 2019;11:406. doi: 10.3390/v11050406
[16]. Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of HCV life cycle with a special focus on current and possible future antiviral targets. Viruses 2019;11(1):30. doi: 10.3390/v11010030
[17]. Virzi A, Roca Suarez AA, Baumert T.F, Lupberger J. Oncogenic signaling induced by HCV infection. Viruses 2018;10:538. doi: 10.3390/v10100538.
[18]. Luxenburger H, Neumann-Haefelin C, Thimme R, Boettler T. HCV-specific T cell responses during and after chronic HCV infection. Viruses 2018;10(11):645. doi: 10.3390/v10110645
[19]. Hayes CN, Zhang P, Zhang Y, Chayama K. Molecular mechanisms of hepatocarcinogenesis following sustained virological response in patients with chronic hepatitis C virus infection. Viruses 2018;10:531. doi: 10.3390/v10100531
[20]. Plissonnier ML, Herzog K, Levrero M, Zeisel MB. Non-coding RNAs and hepatitis C virus-induced hepatocellular carcinoma. Viruses 2018;10(11):591. doi: 10.3390/v10110591
[21]. Guan J, Ren Y, Wang J, Zhu H. The knowledge on HCV: from the discovery to the elimination. Infectious Microbes & Diseases 2022;4(1):1-6.
[22]. Wang H, Liao P, Zeng SX, Lu H. Co-targeting p53-R249S and CDK4 synergistically suppresses survival of hepatocellular carcinoma cells. Cancer Biol Ther 2020;21(3):269-77. doi: 10.1080/15384047.2019.1685289.
[23]. Wan J, Liu H, Yang L, Ma L, Liu J, Ming L. JMJD6 promotes hepatocellular carcinoma carcinogenesis by targeting CDK4. Int J Cancer 2019;144(10):2489-500. doi: 10.1002/ijc.31816.
[24]. Kang J, Huang X, Dong W, Zhu X, Li M, Cui N. Long non-coding RNA LINC00630 facilitates hepatocellular carcinoma progression through recruiting transcription factor E2F1 to up-regulate cyclin-dependent kinase 2 expression. Hum & Exp Toxicol 2021;40(12_suppl):S257--S68.
[25]. González-Romero F, Mestre D, Aurrekoetxea I, O'Rourke CJ, Andersen JB, Woodhoo A, et al. E2F1 and E2F2-Mediated Repression of CPT2 Establishes a Lipid-Rich Tumor-Promoting EnvironmentE2F1 and E2F2 Promote NAFLD-Related HCC. Cancer Res 2021;81(11):2874-87. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-2052.
[26]. Wang X, Chen Y, Dong K, Ma Y, Jin Q, Yin S, et al. Effects of FER1L4-miR-106a-5p/miR-372-5p-E2F1 regulatory axis on drug resistance in liver cancer chemotherapy. Mol Ther Nucleic Acids 2021:24:449-61. doi:

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]
[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]

10.1016/j.omtn.2021.02.006.
[27]. Chen S. LINC00852 Regulates Cell Proliferation, Invasion, Migration and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Via the miR-625/E2F1 Axis. Cell Mol Bioeng 2021;15(2):207-17. doi: 10.1007/s12195-021-00714-8.
[28]. Rashad NM, El-Shal AS, Shalaby SM, Mohamed SY. Serum miRNA-27a and miRNA-18b as potential predictive biomarkers of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. Mol Cell Biochem 2018;447(1-2):125-36. doi: 10.1007/s11010-018-3298-8.
[29]. Sun Q, Li J, Jin B, Wang T, Gu J. Evaluation of miR-331-3p and miR-23b-3p as serum biomarkers for hepatitis c virus-related hepatocellular carcinoma at early stage. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2020;44(1):21-8. doi: 10.1016/j.clinre.2019.03.011.
[30]. Li J, Jin B, Wang T, Li W, Wang Z, Zhang H, et al. Serum microRNA expression profiling identifies serum biomarkers for HCV-related hepatocellular carcinoma. Cancer Biomark 2019;26(4):501-12. doi: 10.3233/CBM-181970.

[Downloaded from jhbmi.com on 2026-11-17]

[DOI: 10.34172/jhbmi.2024.24]