

## اگزوزوم های خارج سلولی و پره اکلامپسی: یک مطالعه مبتنی بر داده های ریز آرایه و تحلیل عملکرد

نویسندگان:

مهدی کریمی<sup>۱</sup>، اباذر روستازاده<sup>۲\*</sup>

۱- گروه نانوفناوری پزشکی، دانشکده فناوری های نوین پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران  
۲- گروه بیوشیمی و تغذیه، گروه علوم و فناوری های نوین پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.1, Spring 2022

### چکیده:

**مقدمه:** پره اکلامپسی یک بیماری هتروژنوس در دوره بارداری است. پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری مشخص نیست. امروزه اگزوزوم ها به عنوان یکی از عوامل دخیل در پاتوژنز این بیماری مطرح شده اند. اهداف مطالعه حاضر جستجوی کتابخانه های ریز آرایه و انجام تحلیل عملکرد روی ژن های استخراج شده برای پیش بینی نقش آن ها در پاتوژنز پره اکلامپسی بود.

**روش کار:** داده های ریز آرایه GSE10588 توسط GEO2R و نرم افزار R نسخه ۴ تحلیل شدند. تجزیه و تحلیل اجزای اصلی (Principal component analysis: PCA) برای بررسی نرمال بودن داده ها انجام شد. تحلیل عملکرد توسط Enrichr، DAVID 6.8 و PANTHER 16 انجام گرفت.

**یافته ها:** تحلیل داده های ریز آرایه نشان داد که ژن های LEP، OR8G2 و DST با میزان بیان  $\text{Log}_2\text{FC} > 4$ ، افزایش معنادار و ژن های PTCH1 و ZNF598 با میزان بیان  $\text{Log}_2\text{FC} < -3$ ، کاهش معناداری در جفت زنان مبتلا به پره اکلامپسی دارند. تحلیل اجزای سلولی نشان داد که بیشترین تعداد ژن های استخراج شده در تحلیل عملکرد مرتبط با اگزوزوم های خارج سلولی بوده و پاسخ به هیپوکسی، اتصال سلول به سلول، تکامل مغز و متابولیسم گالاکتوز نیز مسیرهای استخراج شده هستند.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که اگزوزوم های خارج سلولی، پاسخ به هیپوکسی و متابولیسم گالاکتوز به طور معناداری با پره اکلامپسی مرتبط بوده و می توانند به عنوان شاخص های پیش آگهی پره اکلامپسی به کار گرفته شوند.

**واژگان کلیدی:** تحلیل عملکرد، اگزوزوم، پره اکلامپسی، حاملگی، ریز آرایه

Pars J Med Sci 2022;20(1):1-7

### مقدمه:

عوامل خطر عنوان شده برای این بیماری شامل بیماری مزمن کلیوی، فشارخون، چاقی، سابقه خانوادگی، زنان با چندین حاملگی و سابقه قبلی پره اکلامپسی است. در یک دهه گذشته مطالعات ژنتیکی و به خصوص مطالعات انجام شده بر مبنای داده های ریز آرایه نقش مهمی در افزایش دانش پژوهشگران در ارتباط با پاتوفیزیولوژی این بیماری داشته است [۵].

مهمترین فرضیه ای که تا به امروز در خصوص سازوکار ایجاد پره اکلامپسی مطرح است وجود نقص در عروق اسپیرال است که منجر به ایجاد هیپوکسی سلولی در جفت شده و به دنبال آن بهم خوردن تعادل در میزان عوامل ضد رگ زایی و عوامل رگ زایی می شود [۶]. برخی از مطالعات اشاره می کنند که میزان بیان

پره اکلامپسی با حمله زودرس فشارخون و پروتئین اوری مشخص می شود [۱]. نزدیک به ۳ تا ۵ درصد از حاملگی ها منجر به پره اکلامپسی شده و در صورتی که فرد مبتلا تحت درمان قرار نگیرد می تواند منجر به مرگ و یا عوارضی همچون نارسایی کلیه، درگیری کبد و عوارض نورولوژیک و هماتولوژیک شود [۲]. زنان مبتلا به پره اکلامپسی ریسک بالایی نیز برای ابتلا به بیماری های قلبی - عروقی بعد از حاملگی دارند. برخی از مطالعات نشان داده اند که ۳۰ درصد از زنان مبتلا به پره اکلامپسی دو سال بعد از وضع حمل مبتلا به فشارخون می شوند [۳]. فشارخون بارزترین علامت پره اکلامپسی است و برخی از سازوکارهای کلیوی و غیر کلیوی در تنظیم طولانی مدت فشارخون نقش دارند [۴].

\* نویسنده مسئول، نشانی: گروه بیوشیمی و تغذیه، گروه علوم و فناوری های نوین پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی جهرم، جهرم، ایران.

پست الکترونیک: [Roustazadeh@jums.ac.ir](mailto:Roustazadeh@jums.ac.ir)

تلفن تماس: 9171327758

ژن‌های دخیل در سنتز هموگلوبین در پاسخ به هیپوکسی و یا استرس اکسیداتیو در جفت افزایش می‌یابد و از این رو هموگلوبین F نیز ممکن است در پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد [۷]. در مطالعات جدید نشان داده شده است که وزیکول‌های ترشح شده خارج سلولی در ارتباط سلول با سلول [۸]، تنظیم ایمنی [۹] و رشد سرطان [۱۰] نقش دارند. از این رو، امروزه اگزوزوم‌ها به عنوان یکی از عوامل دخیل در پاتوژنز پره‌اکلامپسی مطرح هستند. برخی از مطالعات بیان کرده اند که اگزوزوم‌های اختصاصی این بیماری وجود دارند که از تروفوبلاست آسیب دیده ترشح می‌شوند و این اگزوزوم‌ها ممکن است DNA، RNA و پروتئین را از جفت به اندام‌های دور دست انتقال داده و از طریق نقص اندوتلیال سبب نقص اندام‌های مختلفی در این بیماری شوند [۱۱].

### یافته‌ها:

نتایج تحلیل PCA نشان داد بیشترین پراکندگی و بیشترین حجم داده‌ها در Pc1 و Pc2 می‌باشد. علاوه بر این، Pc1 و Pc2 گروه‌های افراد سالم و پره‌اکلامپسی را از هم جدا کرده است (تصویر نشان داده نشده است). نتایج ارتباط بین نمونه‌ها نشان داد که اگرچه نمونه‌ها به صورت مجموعه‌هایی مجزا شده اند، اما همچنان ناهمگونی در نمونه‌ها به خصوص در گروه نرمال مشاهده می‌شود (تصویر نشان داده نشده است). تعداد ۲۱۸ ژن در گروه پره‌اکلامپسی با  $\text{Log2FC} > 1$  افزایش بیان ( $\text{adj.p.value} < 0.05$ ) و تعداد ۸۳ ژن با  $\text{Log2FC} < -1$  کاهش بیان داشتند ( $\text{adj.p.value} < 0.05$ ). ژن‌های LEP، OR8G2 و DST بیشترین بیان ( $\text{adj.p.value} < 0.05$ ) را در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی داشتند ( $\text{Log2FC} > 4$ ). به علاوه، ژن‌های PTCH1 و ZNF598 کمترین بیان ( $\text{adj.p.value} < 0.05$ ) را در این بیماران نشان دادند ( $\text{Log2FC} < -3$ ). تحلیل عامل‌های نسخه برداری نشان داد که ژن‌های افزایش بیان یافته با REL در ارتباطند. ژن‌های TCF7L2، RAMP2، GANAB، SLCO4A، EHM2، TPBG، SIRT2، PRRC2A، FSTL3 و LTF اهداف این عامل نسخه برداری هستند. تحلیل‌ها نشان داد که has-miR-8085 و has-miR-6731-5p با ژن‌های افزایش بیان یافته نیز مرتبط هستند.

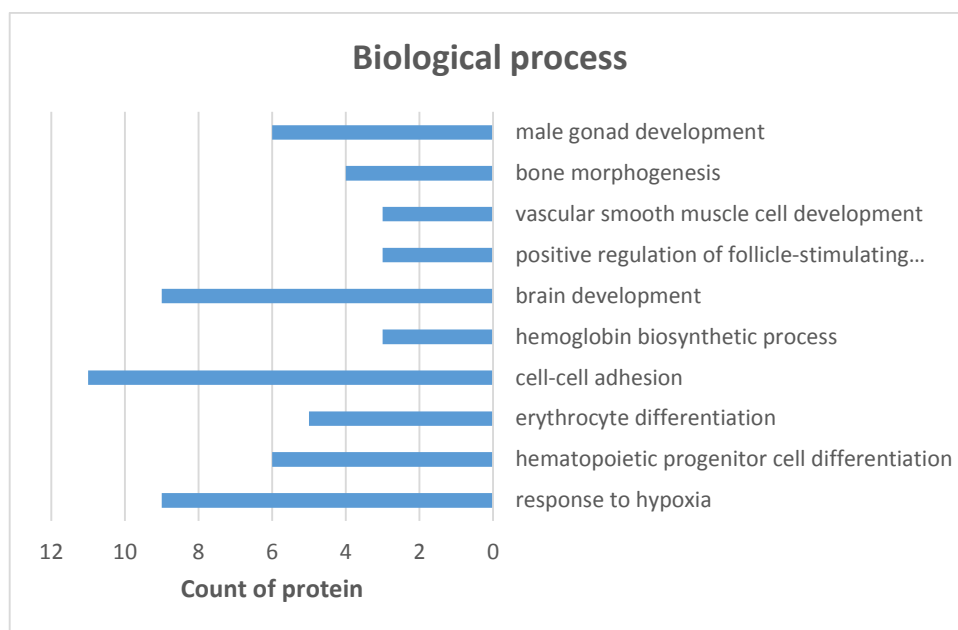
شکل ۱، فرآیندهای بیولوژیک (BP) که برای ژن‌های افزایش بیان یافته در بیماران پره‌اکلامپسی استخراج شده را نشان می‌دهد. این شکل نشان می‌دهد که بیشتر فرآیندها در ارتباط با پاسخ به هیپوکسی، اتصال سلول به سلول و تکامل مغز هستند. اجزای سلولی استخراج شده (CC) در شکل ۲ خلاصه شده است. داده‌ها نشان می‌دهد که بیشترین ژن‌های افزایش بیان یافته در اگزوزوم‌های خارج سلولی (EXESs) تجمع یافته اند. اتصال کادهرین که در اتصال سلول به سلول نقش دارد و همچنین فعالیت هورمونی دو تا از مهمترین عملکردهای مولکولی هستند (MF) که در ژن‌های افزایش بیان یافته در پره‌اکلامپسی مشاهده می‌شوند. مسیری که با استفاده از KEGG برای مجموعه ژنی استخراج شده‌اند در شکل ۳ نشان داده شده است. متابولیسم گالاکتوز مهمترین مسیر استخراج شده است. زیر واحد ۳ گلوکز ۶- فسفات (G6PC3)، هگزوکیناز ۲ (HK2) و فسفوفروکتوکیناز

در حال حاضر تعداد زیادی کتابخانه ریزآرایه در GEO (Gene Expression Omnibus) وجود دارند که می‌توانند باعث افزایش میزان آگاهی در خصوص ژن‌های درگیر در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و مسیرهای سلولی درگیر در این فرآیند شوند. از این رو، اهداف مطالعه حاضر بررسی کتابخانه‌های ریزآرایه موجود در NCBI و تحلیل عملکرد کتابخانه برای بررسی ژن‌های تغییر بیان یافته و استخراج مسیرهای سلولی درگیر در پاتوژنز پره‌اکلامپسی می‌باشد.

### روش کار:

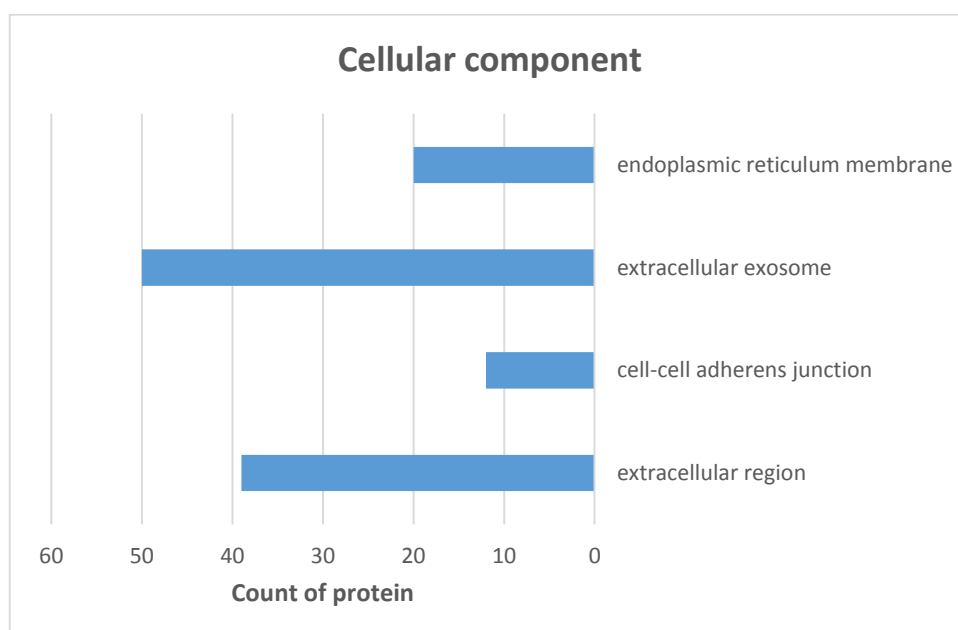
در این مطالعه که به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جهرم با کد اخلاق IR.JUMS.REC.1395.029 رسیده، کلیه موارد اخلاق در پژوهش رعایت شده است. کتابخانه ریزآرایه GSE10588 به دلیل تعداد مناسب نمونه‌ها و همچنین کیفیت داده مورد نظر از GEO برای استخراج ژن‌های تغییر بیان یافته (DEGs) و تحلیل عملکرد انتخاب شد. تحلیل داده‌های ریزآرایه با GEO2R و نرم افزار R نسخه ۴ انجام شد. از آزمون PCA برای بررسی کیفیت داده‌ها، و در صورت نیاز، نرمال سازی داده‌های کتابخانه ریزآرایه و همچنین بررسی همبستگی نمونه‌ها و ژن‌ها استفاده شد. لگاریتم تغییر بیان در پایه دو و در دامنه بزرگتر از ۱ و کوچکتر از -۱ برای استخراج ژن‌هایی که به ترتیب افزایش بیان و کاهش بیان داشتند انتخاب شد. همچنین ژن‌هایی که بیشترین افزایش بیان و کمترین افزایش بیان داشتند نیز از این کتابخانه استخراج شدند. سپس تحلیل عملکرد با استفاده از پایگاه داده DAVID (نسخه ۶)، PANTHER (نسخه ۱۶) و Enrichr (نسخه August 9, 2021) انجام شد. فرآیند بیولوژیک (Biological process: BP)، اجزای سلولی (Cellular Component: CC) و عملکرد مولکولی (Molecular function: )

پلاکتی (PFKP)، آنزیم‌های استخراج شده توسط KEGG در این مسیر هستند (شکل ۴).



شکل ۱. فرآیندهای متابولیک

فرآیندهای متابولیک که برای ژن‌های افزایش بیان یافته در پره اکلامپسی استخراج گردید. بیشترین تعداد پروتئین در اتصال سلول به سلول، پاسخ به هیپوکسی و تکامل مغز نقش دارند.



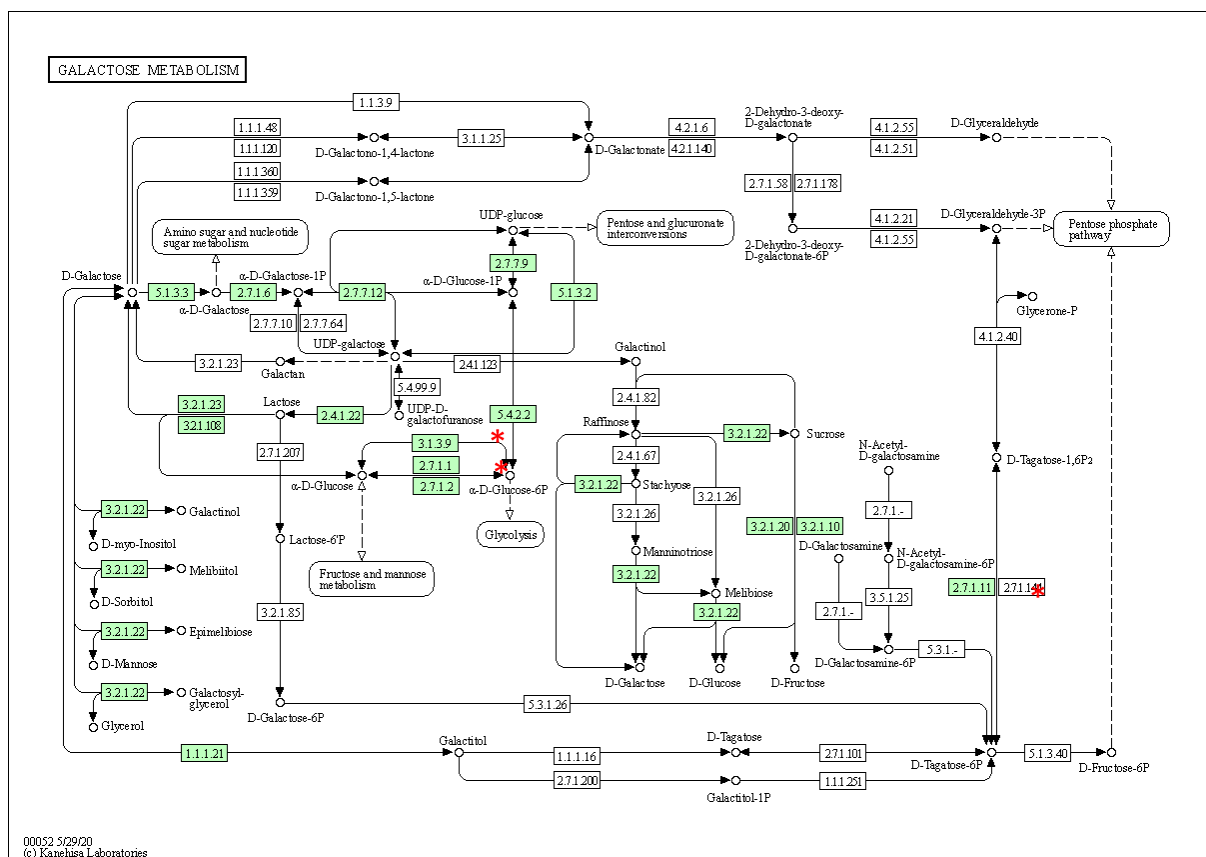
شکل ۲. اجزای سلولی

اجزای سلولی که برای ژن‌های افزایش بیان یافته در پره اکلامپسی استخراج شدند. بیشترین تعداد پروتئین در ارتباط با اگزوزوم‌های خارج سلولی می‌باشند.

Index	Name	P-value	Adjusted p-value	Odds Ratio	Combined score
1	Neomycin, kanamycin and gentamicin biosynthesis	0.05333	0.8419	22.79	66.79
2	Galactose metabolism	0.004585	0.8419	9.84	53.01
3	Thyroid hormone signaling pathway	0.01053	0.8419	3.98	18.12
4	Notch signaling pathway	0.02656	0.8419	4.92	17.83
5	Fructose and mannose metabolism	0.05006	0.8419	5.90	17.67
6	Arachidonic acid metabolism	0.02895	0.8419	4.75	16.81
7	Starch and sucrose metabolism	0.05849	0.8419	5.38	15.27
8	Glycolysis / Gluconeogenesis	0.03676	0.8419	4.30	14.20
9	Breast cancer	0.02261	0.8419	3.25	12.30
10	Ferroptosis	0.07351	0.8467	4.69	12.24

شکل ۳. مسیرهای متابولیک

مسیرهای متابولیک که برای ژن‌های افزایش بیان یافته در پره‌اکلامپسی با استفاده از KEGG استخراج شدند. متابولیسم گلوکز مسیر استخراج شده با  $P < 0.01$  می‌باشد.



شکل ۴. مسیر متابولیسم گالاکتوز

آنزیم‌هایی که در مسیر متابولیسم گالاکتوز نقش دارند و از لحاظ آماری معنادار بودند بوسیله KEGG استخراج شده اند. سه آنزیم استخراج شده بوسیله ستاره در شکل مشخص شده‌اند. ۳،۱،۳،۹ زیر واحد ۳ کاتابولیک گلوکز ۶- فسفاتاز (G6PC3)، ۱،۷،۱،۱ هگزوکیناز ۲ و ۲،۷،۱،۱،۱ فسفوفروکتوکیناز ۲ پلاکتی می‌باشند.

### بحث:

پیش بینی دقیق مادرانی که دارای ریسک بالایی برای ابتلا به پره‌اکلامپسی هستند حوزه‌های جدید در پژوهش‌ها بوده و هنوز

پره‌اکلامپسی یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر مادران و نوزادان به خصوص در کشورهای با درآمد پایین تا متوسط است.

است که برخی از پروتئین‌های حاوی همچون سیتوکروم P450 تحت تاثیر هیپوکسی در پره اکلامپسی قرار می‌گیرند [۲۳]. گزارش شده است که تنوع‌های ژن ENG که یک عامل آنژیوژن است و نیز تغییر بیان آن با پره اکلامپسی در ارتباط است [۲۴]. مهمترین یافته مطالعه حاضر آن است که در اجزای سلولی استخراج شده عمده پروتئین‌ها مرتبط با اگزوزوم‌های خارج سلولی هستند. برخی از مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که اگزوزوم‌های خارج سلولی با قطر ۵۰-۱۰۰ نانومتر، در ارتباط سلول با سلول نقش دارند و از این رو به عنوان شاخصی برای مطالعه پاتوفیزیولوژی پره اکلامپسی پیشنهاد می‌شوند [۱۱، ۲۲]. یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که اگزوزوم‌های خارج سلولی ممکن است بتوانند به عنوان بیومارکری برای تشخیص پره اکلامپسی و یا پیش بینی گروه‌های خطر در معرض ابتلا به این بیماری مورد استفاده قرار گیرند. ونو و همکاران ادعا کرده‌اند که مسیر متابولیسم کربوهیدرات‌ها ممکن است در پره اکلامپسی نقش داشته باشد [۲۲]. نتایج مطالعه حاضر اولین یافته‌هایی است که مسیر متابولیسم گالاکتوز را به عنوان یک مسیر محتمل درگیر در پره اکلامپسی استخراج کرده است. کشف مسیرهای متابولیسمی که در ایجاد عوارض دوران بارداری نقش دارند می‌تواند میزان دانش در خصوص پاتوژنز پره اکلامپسی را افزایش دهد.

### نتیجه‌گیری:

نتایج تحلیل عملکرد در مطالعه حاضر نشان داد که اجزای سلولی همچون اگزوزوم‌های خارج سلولی و مسیرهای بیولوژیک مانند اتصال سلول به سلول، پاسخ به هیپوکسی، تکامل مغز و متابولیسم گالاکتوز به طور معناداری با پره اکلامپسی مرتبط هستند و احتمالاً می‌توانند به عنوان شاخص‌های پیش‌آگهی پره اکلامپسی مورد استفاده قرار گیرند.

### تشکر و قدردانی:

این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی جهرم مورد حمایت قرار گرفته است.

کشف و پیش‌بینی عوامل خطر جدید برای تمایز بین زنان با ریسک پایین و زنان با ریسک بالای ابتلا به پره اکلامپسی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۲، ۱۲، ۱۳].

پاتوژنز پره اکلامپسی به میزان اندکی شناخته شده است و یکی از نظریه‌های مطرح شده در خصوص پاتوژنز این بیماری فرضیه استعداد ژنتیکی است [۱۲]. زیانگ و همکاران نشان دادند که LEP و SH3PXD2A ژن‌هایی هستند که بیش از ۱/۵ برابر در جفت افزایش بیان پیدا می‌کنند [۱۴]. تحلیل‌های مطالعه حاضر روی GSE10588 [۱۵] نشان داد که LEP، OR8G2 و DST در پره اکلامپسی با ضریب  $\text{Log}_2\text{FC} > 4$  افزایش بیان داشته و PTCH1 و ZNF598 دارای کمترین بیان هستند.

سیترا و همکاران نشان دادند [۱۵] که مسیر آنژیوژن و سیگنال‌دهی VEGF مسیرهای استخراج شده در ژن‌های افزایش بیان یافته هستند در حالی که یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مهمترین مسیرهای استخراج شده پاسخ به هیپوکسی، اتصال سلول به سلول و تکامل مغز هستند. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مسیرهای استخراج شده شامل اتصال سلول، پاسخ ایمنی و مسیرهای مرتبط با سرطان می‌باشند [۱۴، ۱۶]. لپتین از پروتئین‌های مهم در تولید مثل می‌باشد [۱۵، ۱۷، ۱۸]. افزایش بیان بیش از هشت برابری لپتین که در مطالعه حاضر مشاهده شد ممکن است بیانگر این باشد که این هورمون شاخص مهمی در پاتوژنز پره اکلامپسی است. چاقی به عنوان عامل خطر پره اکلامپسی معرفی شده است و عمده مطالعات نیز نشان داده‌اند که شاخص توده بدنی در بیماران پره اکلامپسی نسبت به زنان سالم با افزایش همراه است [۱۹]. از سوی دیگر، لپتین از مهمترین هورمون‌هایی است که توده چربی و وزن بدن را تنظیم می‌کند. با افزایش لپتین انتظار کاهش وزن وجود دارد و در نتیجه این سوال مطرح است که آیا در پره اکلامپسی مقاومت به لپتین وجود دارد یا خیر.

ژن‌های استخراج شده برای پاسخ به هیپوکسی شامل ALAS2، MMP14، LEP، HSD11B2، ENG، LIMD1، CITED2، RAMP2 و UCP2 بود. مطالعات نشان داده‌اند که پره اکلامپسی با هیپوکسی حاملگی ارتباط دارد [۲۰-۲۲]. ALAS2 یک آنزیم محدود کننده سرعت در مسیر سنتز هم می‌باشد. نشان داده شده

## References:

1. Das N, Dheen S, Ling E, Bay B, Srinivasan D. Therapeutic Prospects in Preeclampsia-A Mini-Review. *Curr Med Chem*. 2019;26(25):4786-98.
2. Steegers EA, Von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010; 376(9741):631-44.
3. Hermes W, Franx A, Van Pampus MG, Bloemenkamp KW, Bots ML, Van Der Post JA, et al. Cardiovascular risk factors in women who had hypertensive disorders late in pregnancy: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208(6):474. e1-. e8.

4. Armando I, Konkalmatt P, Felder RA, Jose PA. The renal dopaminergic system: novel diagnostic and therapeutic approaches in hypertension and kidney disease. *Transl Res.* 2015;165(4):505-11.
5. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275-89.
6. Gathiram P, Moodley J. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology: review articles. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):71-8.
7. Mentese A, Güven S, Demir S, Sumer A, Yaman S, Alver A, et al. Circulating parameters of oxidative stress and hypoxia in normal pregnancy and HELLP syndrome. *Advan Clin Exper Med.* 2018;27(11).
8. Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol.* 2013;200(4):373-83.
9. Bobrie A, Colombo M, Raposo G, Théry C. Exosome secretion: molecular mechanisms and roles in immune responses. *Traffic.* 2011;12(12):1659-68.
10. Zhang L, Yu D. Exosomes in cancer development, metastasis, and immunity. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2019;1871(2):455-68.
11. Matsubara K, Matsubara Y, Uchikura Y, Sugiyama T. Pathophysiology of Preeclampsia: The Role of Exosomes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5):2572.
12. Shennan AH, Redman C, Cooper C, Milne F. Are most maternal deaths from pre-eclampsia avoidable? *Lancet.* 2011;379(9827):1686-7.
13. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):999-1011. PubMed PMID: 26342729. Epub 2015/09/08. eng.
14. Xiang Y, Cheng Y, Li X, Li Q, Xu J, Zhang J, et al. Up-regulated expression and aberrant DNA methylation of LEP and SH3PXD2A in pre-eclampsia. *PloS One.* 2013;8(3):e59753.
15. Sitras V, Paulssen R, Grønnaas H, Leirvik J, Hanssen T, Vårtun Å, et al. Differential placental gene expression in severe preeclampsia. *Placenta.* 2009;30(5):424-33.
16. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med.* 2007;28(2):192-209.
17. Cervero A, Horcajadas J, Dominguez F, Pellicer A, Simon C. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online.* 2005;10(2):217-23.
18. Nakatsukasa H, Masuyama H, Takamoto N, Hiramatsu Y. Circulating leptin and angiogenic factors in preeclampsia patients. *Endocr J.* 2008;0805020124-.
19. Fernández Alba JJ, Mesa Páez C, Vilar Sánchez Á, Soto Pazos E, González Macías MDC, Serrano Negro E, Paublete Herrera MDC, Moreno Corral LJ. Overweight and obesity at risk factors for hypertensive states of pregnancy: a retrospective cohort study. *Nutr Hosp.* 2018;35(4):874-80.
20. Martin E, Ray PD, Smeester L, Grace MR, Boggess K, Fry RC. Epigenetics and preeclampsia: defining functional epimutations in the preeclamptic placenta related to the TGF- $\beta$  pathway. *PloS One.* 2015;10(10):e0141294.
21. Tong W, Giussani DA. Preeclampsia link to gestational hypoxia. *J Dev Orig Health Dis.* 2019;10(3):322-33.
22. Vennou KE, Kontou PI, Braliou GG, Bagos PG. Meta-analysis of gene expression profiles in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:52-60.
23. Soleymanlou N, Jurisica I, Nevo O, Letta F, Zhang X, Zamudio S, et al. Molecular evidence of placental hypoxia in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4299-308.
24. Bell MJ, Roberts JM, Founds SA, Jeyabalan A, Terhorst L, Conley YP. Variation in endoglin pathway genes is associated with preeclampsia: a case-control candidate gene association study. *BMC pregnancy childbirth.* 2013;13(1):1-9.

## Extracellular exosomes and preeclampsia: a microarray-based study and functional enrichment analysis

Mahdi Karimi<sup>1</sup>, Abazar Roustazadeh<sup>2\*</sup>

Received: 2020.01.28

Revised: 2020.02.21

Accepted: 2022.03.12

1. Department of Medical Nanotechnology, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Biochemistry and Nutrition, Department of Advanced Medical Sciences and Technologies, Research Center for Non-communicable Diseases, Jahrom University of Medical Sciences, Jahrom, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.20, No.1, Spring 2022

Pars J Med Sci 2022;20(1):1-7

### *Abstract:*

#### **Introduction:**

Preeclampsia (PE) is a heterogeneous pregnancy disease. The exact pathophysiology of PE is unknown. Recently, exosomes have been indicated as a causative factor in the pathogenesis of PE. The aims of the study were to investigate microarray library data to extract the differentially expressed genes (DEGs) in PE and perform a functional enrichment analysis to predict the role of DEGs in the pathogenesis of PE.

#### **Materials and Methods:**

GSE10588 microarray library data was analyzed by GEO2R and R package (version 4.1.0). Principal component analysis (PCA) was performed to analyze the normality of the data. Annotation analysis was performed by Enrichr, DAVID 6.8 and PANTHER 16.

#### **Results:**

Herein, microarray data analysis showed that LEP, OR8G2 and DST genes with  $\log_2 FC > 4$  had a significant up-regulation, as well as PTCH1 and ZNF598 genes with  $\log_2 FC < -3$  had a significant down-regulation in placenta of preeclamptic women. Cellular component analysis showed that most of the extracted genes in functional analysis were related to extracellular exosomes (EXEXs). In addition, the results showed that response to hypoxia, cell-cell adhesion, brain development and galactose metabolism were the enriched pathways.

#### **Conclusion:**

Results of this study showed that EXEXs, response to hypoxia and galactose metabolism were significantly related to PE and could be used as prognostic factors for PE.

**Keywords:** Exosome, Functional Enrichment Analysis, Microarray, Preeclampsia, Pregnancy

\* Corresponding author Email: