

Original Article



Opposing Expressions of Nidogen-1 and Cdc42 Genes in the Development of Liver Cirrhosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Zahra Ali^{1,2} , Amir Mohammad Zargar², Sina Mohagheghi^{1,3*} 

1. Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2. Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3. Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article history:

Received: 14 November 2024

Revised: 15 January 2025

Accepted: 06 February 2025

ePublished: 15 March 2025

***Corresponding author:** Sina Mohagheghi, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

E-mail: amr.mohaghegh@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: The roles of Nidogen-1 and Cdc42 genes as significant factors in the metabolism of the extracellular matrix have been demonstrated in the fibrosis of various tissues. This study investigates the gene expressions of Nidogen-1 and Cdc42 in the liver tissue of patients with cirrhosis, as well as in patients with simple non-alcoholic steatosis and control subjects.

Materials and Methods: In this case-control study, 38 tissue samples were collected and analyzed across three groups: cirrhosis (24 samples), simple steatosis (6 samples), and the control group (8 samples). The expression of Nidogen-1 and Cdc42 genes was investigated using RT-qPCR.

Results: The gene expressions of Nidogen-1 and Cdc42 in tissues affected by cirrhosis were significantly lower compared to the control group ($P=0.001$ and $P=0.008$, respectively). The Nidogen-1 gene exhibited the lowest expression in tissues with Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) cirrhosis when compared to the control group, while its expression in tissues with simple steatosis fell between that of the NASH cirrhosis and control groups. Conversely, the expression of the Cdc42 gene in tissues with simple steatosis was significantly lower than in liver tissues with NASH cirrhosis ($P=0.043$).

Conclusion: The gene expressions of Nidogen-1 and Cdc42 decrease in cirrhosis; however, they exhibit different levels between steatosis and NASH cirrhosis. Therefore, the anti-fibrotic role of Nidogen-1 and the involvement of Cdc42 in fibrosis formation are plausible.

Keywords: Cdc42, Cirrhosis, Nidogen, Simple Steatosis

Please cite this article as follows: Ali Z, Zargar AM, Mohagheghi S. Opposing Expressions of Nidogen-1 and Cdc42 Genes in the Development of Liver Cirrhosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Avicenna J Clin Med. 2025; 31(4): 197-205 DOI: 10.32592/ajcm.31.4.197



بیان متضاد ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در ایجاد سیروز کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی

زهرا علی^{۱،۲} ID، امیرمحمد زرگر^۲، سینا محقق^{۱،۳} ID*

۱. مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: دخالت ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 به عنوان ژن‌های موثر در متابولیسم ماتریکس خارج سلولی در ایجاد فیبروز بافت‌های مختلف اثبات شده است. در مطالعه حاضر بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در بافت کبد بیماران مبتلا به سیروز، بیماران با استئاتوز ساده غیر الکلی و افراد کنترل بررسی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد - شاهدی ۳۸ نمونه بافتی در سه گروه سیروز (۲۴ نمونه)، استئاتوز ساده (۶ نمونه) و گروه کنترل (۸ نمونه) جمع‌آوری و بررسی شده است. بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 با استفاده از روش RT-qPCR بررسی شده است.

یافته‌ها: میزان بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در بافت کبد با سیروز، نسبت به بافت کنترل کاهش معنادار داشته است (به ترتیب ۰/۰۰۸ و ۰/۰۰۱، $P=0/001$). ژن نیدوژن-۱ در بافت کبد با سیروز (Nonalcoholic NASH steatohepatitis) نسبت به گروه کنترل دارای کمترین بیان بوده و بیان این ژن در بافت کبد با استئاتوز ساده بین دو گروه سیروز NASH و کنترل قرار داشته است، اما بیان ژن Cdc42 در بافت با استئاتوز ساده به طور معناداری کمتر از بیان آن در بافت کبد با سیروز NASH بوده است ($P=0/043$).

نتیجه‌گیری: بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در سیروز کاهش می‌یابند؛ ولی بیان متفاوتی بین شرایط استئاتوز و سیروز NASH دارند؛ بنابراین، نقش ضد فیبروزی نیدوژن-۱ و نیز مشارکت Cdc42 در تشکیل فیبروز امکان‌پذیر است.

تاریخچه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۴

ویرایش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۶

پذیرش: ۱۴۰۳/۱۱/۱۸

انتشار: ۱۴۰۳/۱۲/۲۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: سینا محقق، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ایمیل: amr.mohaghegh@yahoo.com

واژگان کلیدی: استئاتوز ساده، سی‌دی‌سی ۴۲، سیروز، نیدوژن

استناد: علی، زهرا؛ زرگر، امیرمحمد؛ محقق، سینا. بیان متضاد ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در ایجاد سیروز کبدی بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی. مجله پزشکی بالینی ابن سینا، زمستان ۱۴۰۳؛ ۳۱(۴): ۱۹۷-۲۰۵

مقدمه

سیروز کبدی به طور گسترده‌ای در سرتاسر جهان شایع است. آسیب مزمن کبدی طولانی‌مدت ممکن است منجر به جایگزینی پارانشیم سالم کبد با بافت فیبروتیک و در نهایت سیروز شود [۱]. التهاب کبد عمدتاً به دلیل عفونت‌های ناشی از ویروس‌های هپاتیت B و C ایجاد می‌شود [۲]. از دیگر علل ایجادکننده التهاب کبد می‌توان به کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)، هپاتیت اتوایمیون (Autoimmune hepatitis; AIH)، اختلالات کلسیاتیک و کلانژیت اسکروزان اولیه (Primary sclerosing cholangitis; PSC) اشاره کرد [۳-۶].

NAFLD یک طیفی از اختلالات است که از استئاتوز ساده شروع شده و سپس به استئاتوهپاتیت غیر الکلی (Nonalcoholic steatohepatitis; NASH)، فیبروز و در نهایت سیروز منتهی می‌شود. NASH حالتی از NAFLD است که در آن تجمع لیپیدها درون هپاتوسیت‌ها همراه با التهاب و درجات مختلفی از فیبروز مشاهده می‌شود. این اختلال یک شرایط کاملاً خطرناک است و حدود ۱۰ تا ۲۵ درصد مبتلایان به آن دچار سیروز کبدی می‌شوند [۷].

سیروز کبدی به طور گسترده‌ای در سرتاسر جهان شایع است. آسیب مزمن کبدی طولانی‌مدت ممکن است منجر به جایگزینی پارانشیم سالم کبد با بافت فیبروتیک و در نهایت سیروز شود [۱]. التهاب کبد عمدتاً به دلیل عفونت‌های ناشی از ویروس‌های هپاتیت B و C ایجاد می‌شود [۲]. از دیگر علل ایجادکننده التهاب کبد می‌توان به کبد چرب غیر الکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD)، هپاتیت اتوایمیون (Autoimmune hepatitis; AIH)، اختلالات کلسیاتیک و کلانژیت اسکروزان اولیه (Primary sclerosing cholangitis; PSC) اشاره کرد [۳-۶].

طی فیبروز کلیه، سلول‌های اپیتلیال توبولار از طریق فرایند تبدیل سلول‌های اپیتلیال به مزانشیم (Epithelial-mesenchymal transition; EMT) به میوفیبروبلاست‌های بیان‌کننده اکتین عضله صاف (Smooth muscle actin; SMA) تبدیل می‌شوند. Cdc42 می‌تواند پروموتورهای مربوط به بیان اکتین را فعال کند [۱۷]. همچنین نشان داده شده است که با افزایش سن، پیام‌رسانی Cdc42 افزایش می‌یابد و ترشح کلاژن I را افزایش می‌دهد و منجر به فیبروز عروقی و آترواسکلروز می‌شود [۱۸]. اما برخی مطالعات نشان داده‌اند که Cdc42 می‌تواند اثر مهارى روی فیبروز داشته باشد و با تاثیر معکوس روی پلیمریزاسیون اکتین، ایجاد اختلال در تمایز میوفیبروبلاست و همچنین ترشح کلاژن I اثر خود را اعمال کند. میوفیبروبلاست، سلول اصلی مسئول تولید ماتریکس خارج سلولی (Extracellular matrix; ECM) پاتولوژیک است که کلاژن I و اکتین عضله صاف را به میزان بالایی بیان می‌کند [۱۹]. با توجه به نقش ضد فیبروزی نیدوزن-۱ و نیز گزارش‌های متناقض از نقش پروتئین Cdc42 در ایجاد فیبروز و از طرف دیگر اهمیت شناسایی اهداف بیولوژیکی و مسیرهای پیام‌رسانی درگیر در پاتوژنز سیروز به منظور ارائه راهکار درمانی، هدف این مطالعه بررسی بیان ژن‌های نیدوزن-۱ و Cdc42 در بافت کبد بیماران مبتلا به سیروز ناشی از کبد چرب غیر الکلی، هپاتیت ویروسی، هپاتیت اتوایمیون و کلاژنیت اسکروزان اولیه، بیماران با استئاتوز ساده غیر الکلی و افراد کنترل است.

روش کار

طراحی مطالعه و جمع‌آوری نمونه

در این مطالعه مورد شاهدهی ۳۸ نمونه بافت کبد از سه گروه مختلف از بیماران جمع‌آوری شده است که عبارتند از: گروه اول در مجموع ۲۴ بیمار مبتلا به سیروز بوده‌اند که تحت پیوند کبد در مرکز پیوند بیمارستان نمازی دانشگاه علوم پزشکی شیراز قرار گرفته بودند. همه بیماران مبتلا به سیروز از نظر علت‌شناسی به چهار گروه تقسیم شده‌اند: سیروز ناشی از NASH (n=۶)، سیروز ناشی از هپاتیت ویروسی (n=۶)، سیروز ناشی از بیماری اتوایمیون (n=۶) و سیروز مرتبط با PSC (n=۶). معیارهای ورود به مطالعه گروه اول شامل سن بالای ۱۸ سال و داشتن یکی از علل سیروز کبد چرب غیر الکلی (NASH)، هپاتیت ویروسی (hepatitis B virus; HBV و یا hepatitis C virus; HCV)، هپاتیت اتوایمیون (AIH) و کلاژنیت اسکروزان اولیه (PSC) و نیز نداشتن سایر علل ایجاد سیروز بوده است. گروه دوم شامل ۶ بافت کبدی دارای استئاتوز ساده و گروه سوم شامل ۸ نمونه بافت کبد سالم بوده‌اند که از افراد بالای ۱۸ سال که تحت جراحی هپاتکتومی قرار گرفته بودند تهیه شده است. افراد گروه کنترل سابقه شیمی درمانی یا سایر درمان‌های موثر بر تومورهای خوش‌خیم را نداشته‌اند. طی فرایند جراحی و پس از جدا کردن بافت کبد از بدن افراد مورد مطالعه،

این آسیب‌ها می‌توانند پس از ایجاد التهاب منجر به فیبروزی شدن بافت کبد شوند. در صورت رفع نشدن آسیب کبدی میزان بافت فیبروزی افزایش می‌یابد و منجر به ایجاد سیروز و از کار افتادن کبد می‌شود. تا زمان تشدید آسیب کبدی، سیروز بدون علائم بالینی است. علائم بالینی سیروز در صورت بروز عبارتند از: خستگی، خونریزی، خارش پوست، کاهش اشتها، کاهش وزن و... [۸، ۳]. متأسفانه تا امروز هیچ آزمایش آزمایشگاهی با مقادیر تعریف‌شده جهت تشخیص سیروز وجود ندارد [۹]. بیوپسی کبد در مواردی استفاده می‌شود که مرحله بیماری با استفاده از یافته‌های معمول قابل تشخیص نباشد و یا علت ایجاد سیروز کبدی مشخص نباشد [۱۰]. تا امروز هیچ راهکاری برای جبران نبود عملکرد بافت کبد در بدن وجود ندارد و پیوند کبد تنها راه برای درمان از کار افتادن کبد است [۱۱].

ماتریکس خارج سلولی از پروتئین‌ها و گلیکوپروتئین‌هایی شامل کلاژن، الاستین، فیبرونکتین، پروتئوگلیکان، گلیکوزآمینوگلیکان، لامینین و چندین گلیکوپروتئین دیگر تشکیل شده است. نیدوزن-۱ یکی از این گلیکوپروتئین‌هاست که ۲ تا ۳ درصد از پروتئین‌های غشای پایه را تشکیل می‌دهد. غشای پایه، قدیمی‌ترین و حفاظت‌شده‌ترین نوع ماتریکس خارج سلولی تخصصی است که در آن نیدوزن-۱ به مرکز مولکول لامینین متصل می‌شود و بین دو شبکه مستقل لامینین و کلاژن پل می‌زند، در نتیجه تشکیل غشای پایه و پایداری را ارتقا می‌دهد [۱۲-۱۴]. سطوح سرمی افزایش‌یافته کلاژن و لامینین به درجات فیبروز مرتبط است و ممکن است انعکاسی از متابولیسم غشای پایه کبدی باشد [۱۳]. اما مطالعات مختلف نشان داده‌اند که گلیکوپروتئین نیدوزن-۱ می‌تواند اثرات ضد فیبروتیک داشته باشد. گزارش شده است که نیدوزن-۱ در بافت قلب و سلول‌های β پانکراس که دچار هایپوکسی شده است، آپوپتوز را کاهش دهد و پاسخ‌های ایمنی را در شرایط آزمایشگاهی تعدیل کند. همچنین در مدل‌های موشی انفارکتوس میوکارد، نیدوزن-۱ می‌تواند به طور قابل توجهی عملکرد قلب و رگ‌زایی را افزایش دهد، در حالی که فیبروز را کاهش می‌دهد. اثر محافظتی و ضد فیبروز نیدوزن-۱ در مدل ایسکمی سلول‌های β پانکراس گزارش شده است [۱۵]. به علاوه دیده شده است که در زخم‌ها ساختارهای مبتنی بر فیبرین تقویت‌شده با لامینین-نیدوزن-۱ می‌تواند باعث کاهش فیبروز و بهبود بازسازی عضلات در زخم شود [۱۶]. با وجود اثرات مهم نیدوزن-۱ بر فرایند فیبروز، تاکنون مطالعات کافی در زمینه ارتباط نیدوزن-۱ با فیبروز و نیز تاثیر آسیب‌های مختلف مزمن کبدی بر بیان این پروتئین در بافت کبد انسان انجام نشده است.

از طرف دیگر پروتئین 42 Cell Division Cycle (Cdc42) عضوی از خانواده Rho GTPases است و در تنظیم عملکردهای سلولی مانند رونویسی، چرخه سلولی، سازمان‌دهی اسکلت سلولی، بقا و ... نقش دارد. گزارش شده است که این پروتئین در مراحل انتهایی نارسایی کلیه که در آن فیبروز اتفاق می‌افتد، دخیل است.

یک قطعه از نمونه‌های بافت کبد جدا شده و پس از شست و شو در سرم فیزیولوژی در نیتروژن مایع منجمد و در دمای -80°C درجه سانتی‌گراد جهت آزمایش‌های مولکولی نگهداری شده و بخش دیگر در فرمالین ۴ درصد فیکس و جهت آنالیزهای بعدی در پارافین جاسازی شده است.

آزمایش‌های بافت‌شناسی

نمونه‌های کبدی تثبیت‌شده با پارافین با ضخامت ۴ تا ۵ میکرومتر برش داده شده‌اند، با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شده‌اند و یک متخصص آسیب‌شناسی کبدی، سیروز کبدی و نیز استئاتوز ساده را تشخیص داده است و طبیعی بودن بافت‌های کنترل را تایید کرده است. استئاتوز ساده به صورت وجود بیش از ۵ درصد استئاتوز بدون التهاب و فیروز تعریف شده است.

استخراج RNA و Real-Time PCR

RNA کل از نمونه‌های بافت کبد با استفاده از کیت RNeasy (کاتالوگ شماره ۷۴۱۰۴؛ Qiagen، آلمان) استخراج شده است، سپس با استفاده از کیت سنتز cDNA (Thermo Fisher Scientific) به cDNA رونویسی معکوس انجام شده است. سپس با استفاده از ۱ میکرولیتر cDNA و با دستگاه LightCycler® (Roche, Germany) 96 Real-Time PCR System واکنش qRT-PCR انجام شده است. از ژن رفرنس بتا اکتین به عنوان کنترل داخلی استفاده شده است. پس از اینکه واکنش تکثیر انجام شد، CT نمونه‌ها با دستگاه اندازه‌گیری و بیان نسبی هر ژن با استفاده از روش $2^{-\Delta\text{CT}}$ اندازه‌گیری شده است. پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول (۱) نشان داده شده است.

تجزیه و تحلیل آماری

از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ (SPSS, Inc., Chicago).

IL) برای انجام تجزیه و تحلیل آماری داده‌های به‌دست‌آمده استفاده شده است. از آزمون Shapiro-Wilk برای تعیین توزیع نرمال داده‌ها استفاده شده است. مقایسه بین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون t مستقل و آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) انجام شده است. از آزمون‌های Kruskal-Wallis و Mann-Whitney U نیز برای تجزیه و تحلیل داده‌های با توزیع غیرطبیعی استفاده شده است. نتایج به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین (میانگین $\pm$ SEM) بیان شده و مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شده است. همچنین نتایج به‌دست‌آمده با نرم‌افزار Graph Pad Prism V10 به تصویر کشیده شده است.

نتایج

اطلاعات دموگرافیک، بالینی و آزمایشگاهی افراد شرکت‌کننده در مطالعه

اطلاعات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در جدول (۲) گزارش شده است. درصد زیادی از بیماران مبتلا به PSC را زنان تشکیل می‌داده‌اند؛ در حالی که این مورد در گروه ویروسی متفاوت بوده است و بیشتر نمونه‌ها را مردان تشکیل داده‌اند. بین افراد مورد مطالعه بیشتر میانگین سنی مربوط به گروه سیروز ویروسی و کمترین میانگین سنی مربوط به گروه سیروز AIH بوده است. اگرچه شاخص توده بدنی بیماران مبتلا به استئاتوز ساده و نیز بیماران با سیروز NASH از شاخص سایر گروه‌ها بیشتر بوده، ولی از نظر آماری بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنادار آماری وجود نداشته است (P کمتر از ۰/۰۵). بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\text{CT}}$ بررسی شده است. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین گزارش شده است.

جدول ۱. پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42

نام ژن	نوع پرایمر	توالی پرایمر	طول پرایمر	دمای ذوب	درصد CG
ACTB	مستقیم	5'-GAGCCTCGCCTTTGCCGATCC-3'	۲۱	۶۵/۹۸	۶۶/۶۷
	معکوس	5'-ACATGCCGAGCCGTTGTGCG-3'	۲۰	۶۵/۷۹	۶۵
نیدوژن-۱	مستقیم	5'-AGGAGCTCTTTCCCTTCGGC-3'	۲۰	۶۱/۹	۶۰
	معکوس	5'-CGGGGGTTCACTCGTAGCAA-3'	۲۰	۶۲/۱۶	۶۰
Cdc42	مستقیم	5'-ACGACCGCTGAGTTATCCAC-3'	۲۰	۵۹/۸۳	۵۵
	معکوس	5'-GGCACCCACTTTTCTTTCACG-3'	۲۱	۶۰/۲۷	۵۲/۳۸

جدول ۲. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران مبتلا به سیروز، استئاتوز ساده و گروه کنترل

تعداد نمونه	کنترل	استئاتوز ساده	سیروز NASH	سیروز PSC	سیروز AIH	سیروز HBV/HCV
۸	۶	۶	۶	۶	۶	۶
جنس (مرد)	۳	۳	۴	۱	۲	۵
سن (سال)	۴۸/۵ $\pm$ ۲/۳	۴۲/۵ $\pm$ ۲/۸	۵۵/۲ $\pm$ ۲/۷	۳۷/۴ $\pm$ ۴/۸	۳۵/۱ $\pm$ ۳/۹	۵۲/۵ $\pm$ ۳/۷
BMI (Kg/m ²)	۲۴/۹ $\pm$ ۳/۱	۲۴/۲۸ $\pm$ ۱/۷	۲۹/۲ $\pm$ ۱/۳	۲۸/۲۵ $\pm$ ۱/۷	۲۳/۲۴ $\pm$ ۱/۶	۲۵/۲۵ $\pm$ ۱/۸

این ژن مربوط به سیروز ناشی از NASH و کمترین بیان مربوط به سیروز ناشی از بیماری اتوایمیون بوده است (شکل ۱ د).

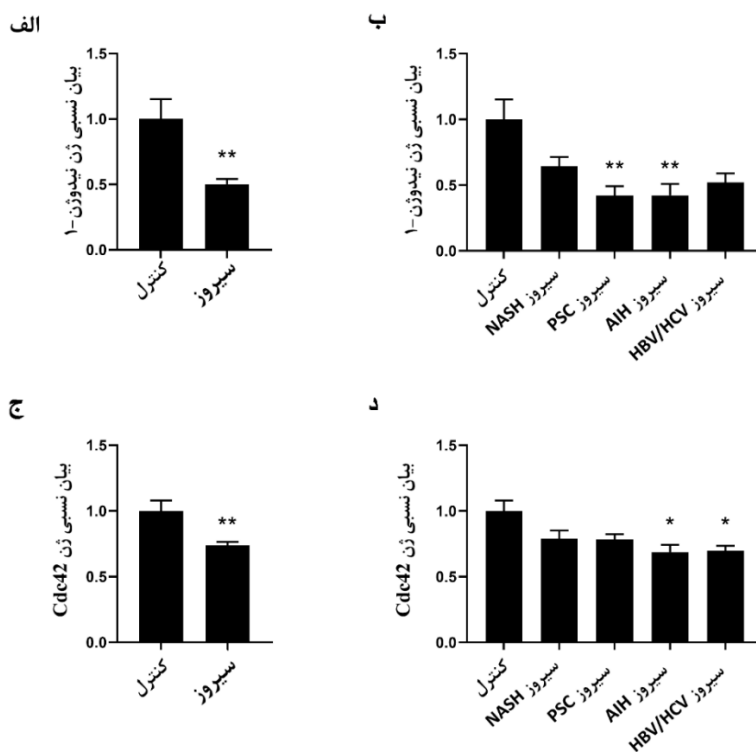
الف) مقایسه بیان نسبی ژن نیدوژن-۱ بین گروه سیروزی و گروه کنترل؛ ب) مقایسه بیان نسبی ژن نیدوژن-۱ بین گروه‌های سیروزی با علل مختلف و گروه کنترل؛ ج) مقایسه بیان نسبی ژن Cdc42 بین گروه سیروزی و گروه کنترل؛ د) مقایسه بیان نسبی ژن Cdc42 بین گروه‌های سیروزی و گروه کنترل. * به معنای مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ و ** به معنای مقادیر P کمتر از ۰/۰۱ است.

بیان ژن متفاوت نیدوژن-۱ و Cdc42 در استئاتوز ساده نسبت به سیروز NASH

بیان ژن نیدوژن-۱ بین سه گروه افراد سالم، افراد مبتلا به استئاتوز ساده و افراد سیروزی ناشی از NASH معنادار نبوده است. اما به طور کلی روند بیان ژن بین این سه گروه به این صورت بوده که افراد سالم دارای بیشترین بیان و افراد مبتلا به سیروز ناشی از NASH دارای کمترین بیان بوده‌اند و افراد مبتلا به استئاتوز ساده بین این دو گروه قرار داشته‌اند (شکل ۲ الف). برخلاف بیان ژن نیدوژن-۱، بیان ژن Cdc42 بین سه گروه افراد سالم، افراد مبتلا به استئاتوز ساده و افراد سیروزی ناشی از NASH معنادار بوده است (P برابر با ۰/۰۰۱). همان‌طور که در شکل (۲ ب) دیده می‌شود بیان ژن Cdc42 در بیماران مبتلا به استئاتوز ساده نسبت به افراد سالم به طور معناداری کاهش داشته است (P کمتر از ۰/۰۰۱). به طور جالبی بیان ژن Cdc42 در بافت با استئاتوز ساده به طور معناداری کمتر از بیان آن در بافت کبد با سیروز ناشی از کبد چرب بوده است (P برابر با ۰/۰۴۳).

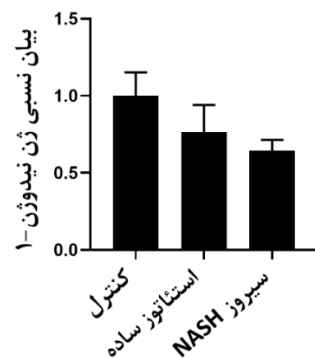
کاهش معنادار بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در سیروز

میزان بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در افراد مبتلا به بیماران مبتلا به سیروز، بیشترین بیان مربوط به سیروز ناشی از NASH و کمترین بیان مربوط به سیروز ناشی از PSC بوده است (شکل ۱ ب). مشابه بیان ژن نیدوژن-۱، بیان ژن Cdc42 در تمام گروه‌های مختلف سیروزی هم نسبت به گروه کنترل کاهش بیان داشته اما این کاهش بیان فقط در گروه سیروزی ناشی از بیماری اتوایمیون (P برابر با ۰/۰۱) و گروه سیروزی ناشی از هپاتیت ویروسی (P برابر با ۰/۰۱۸) معنادار بوده است. بین گروه‌های سیروزی، بیشترین بیان این ژن مربوط به سیروز ناشی از NASH و کمترین بیان مربوط به سیروز ناشی از بیماری اتوایمیون بوده است (شکل ۱ د). سیروز، نسبت به افراد سالم کاهش معنادار داشته است (به ترتیب مقادیر P برابر با ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۸) (شکل ۱ الف و ج). بررسی بیان ژن نیدوژن-۱ در گروه‌های سیروزی با اتیولوژی‌های مختلف نشان داده است که بیان این ژن در تمام گروه‌های مختلف سیروزی نسبت به افراد سالم کاهش دارد، اما این کاهش بیان فقط درباره گروه سیروزی ناشی از PSC و گروه سیروزی ناشی از هپاتیت اتوایمیون (هر دو گروه با مقادیر P برابر با ۰/۰۰۳) معنادار بوده است. در گروه‌های مختلف بیماران مبتلا به سیروز، بیشترین بیان مربوط به سیروز ناشی از NASH و کمترین بیان مربوط به سیروز ناشی از PSC بوده است (شکل ۱ ب). مشابه بیان ژن نیدوژن-۱، بیان ژن Cdc42 در تمام گروه‌های مختلف سیروزی هم نسبت به گروه کنترل کاهش بیان داشته است، اما این کاهش بیان فقط در گروه سیروزی ناشی از بیماری اتوایمیون (P برابر با ۰/۰۱) و گروه سیروزی ناشی از هپاتیت ویروسی (P برابر با ۰/۰۱۸) معنادار بوده است. بین گروه‌های سیروزی، بیشترین بیان

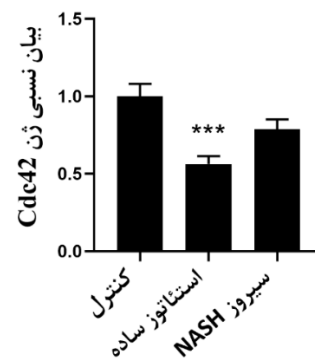


شکل ۱. بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در گروه‌های مورد مطالعه

الف



ب



شکل ۲. بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در گروه‌های مورد مطالعه

الف) مقایسه بیان نسبی ژن نیدوژن-۱ بین گروه سیروز NASH، استئاتوز ساده و گروه کنترل؛ ب) مقایسه بیان نسبی ژن Cdc42 بین گروه سیروز NASH، استئاتوز ساده و گروه کنترل. *** به معنای مقادیر P کمتر از ۰/۰۰۱ است.

شده اما این روند معنادار نبوده است. از آنجایی که بیان این ژن در افراد مبتلا به سیروز نسبت به افراد سالم کاهش معناداری نشان می‌دهد، می‌تواند به عنوان فاکتوری جهت بررسی و تشخیص زودهنگام سیروز در نظر گرفته شود. محققان دیگر تحقیق درباره نقش بیان این ژن در ایجاد فیبروز در سایر بافت‌ها انجام داده‌اند که برخی همسو و برخی ناهمسو با نتایج پژوهش حاضر است. گزارش شده است که تقویت ساختارهای بر پایه کلاژن با لامینین-نیدوژن-۱ می‌تواند باعث کاهش رسوب کلاژن در زخم‌ها و در نتیجه کاهش فیبروز و تحریک و بهبود بازسازی عضلات و غدد بزاقی در کام نرم زخمی موش شود و بنابراین بر نقش ضد فیبروز نیدوژن-۱ تاکید دارد [۱۶]. همچنین بررسی تاثیر گلیکوپروتئین نیدوژن-۱ غشای پایه بر روی آپوپتوز ناشی از هاپتوسکی در قلب و سلول‌های β پانکراس مشخص کرده است که نیدوژن-۱ می‌تواند به طور قابل توجهی عملکرد قلب و رگ‌زایی و بقای سلولی را در مدل موشی پس از انفارکتوس میوکارد افزایش و فیبروز را کاهش دهد. نتایج این مطالعه اثرات محافظتی و بازسازی‌کننده برای نیدوژن-۱ را پیشنهاد می‌دهد و نشان می‌دهد که نیدوژن-۱ می‌تواند در مواردی مانند پیوند سلول‌های جزایر β که ایسکمی و فیبروز مانع کارایی درمانی شوند نیز کاربرد داشته باشد؛ زیرا می‌تواند با افزایش رگ‌زایی و کاهش فیبروز عملکرد و بقای سلول‌ها را افزایش دهد [۱۵]. گزارش شده است که برخی از سایتوکاین‌ها می‌توانند با کاهش القای تولید نیدوژن-۱ توسط کراتوسیت‌ها منجر به ایجاد فیبروز پس از آسیب قریه شوند [۲۵]. اما مطالعه‌ای که اخیراً و در سال ۲۰۲۴ Pereira و همکاران انجام داده‌اند، نشان داده است که کاهش بیان نیدوژن-۲ که بیشتر توسط فیبروبلاست‌ها بیان می‌شود می‌تواند باعث کاهش فیبروز تومور پانکراس شود [۲۶]. با در نظر گرفتن مطالعات گذشته و نیز نتایج به‌دست‌آمده در مطالعه حاضر می‌توان عمده‌ترین نقش ضد فیبروزی نیدوژن-۱ را تایید کرد. اما نکته قابل توجه، تاثیر متفاوت علت ایجاد آسیب کبدی و سیروز بر تغییر

بحث

سیروز طی آسیب کبدی طولانی‌مدت کبد ایجاد می‌شود که همراه با اختلال در عملکرد صحیح کبد است. سیروز می‌تواند منجر به عوارض جدی مانند خونریزی، نارسایی کبد و انسفالوپاتی شود [۲۰] از جمله عواملی که می‌توانند منجر به سیروز شوند عبارتند از: عفونت ویروس‌های هپاتیت B و C، کبد چرب الکلی و غیر الکلی، هپاتیت اتوایمیون و اختلالات کلستاتیک و کلانژیت اسکروزان اولیه [۲۱-۲۳]. استاندارد طلایی برای تشخیص سیروز و شدت فیبروز بیوپسی کبدی است؛ هرچند که یک روش تهاجمی و با معایب متعدد است. به همین دلیل امروزه بر روی روش‌های غیر تهاجمی رادیولوژیک و نشانگرهای سرمی تمرکز بیشتری شده است [۲۴]. یکی از مهم‌ترین مشکلات در بحث درمان سیروز تشخیص بهنگام آن است. بررسی بیان ژن‌های دخیل در ایجاد سیروز یکی از روش‌های غیر تهاجمی است که می‌تواند مسیر تشخیص و نیز درمان زودهنگام این بیماری را هموارتر کند.

در این مطالعه نشان داده شد که بیان ژن نیدوژن-۱ در مجموع افراد مبتلا به سیروز نسبت به افراد سالم کاهش معنادار داشته است. اما این کاهش بیان بین گروه‌های مختلف سیروزی نسبت به افراد سالم فقط درباره گروه سیروزی ناشی از PSC و گروه سیروزی ناشی از بیماری اتوایمیون معنادار بوده است. بیان این ژن در گروه‌های سیروزی ناشی از هپاتیت ویروسی و NASH هم نسبت به افراد سالم کاهش داشته، اما این کاهش بیان معنادار نبوده است. در گروه‌های مختلف بیماران مبتلا به سیروز، بیشترین بیان مربوط به سیروز ناشی از NASH و کمترین بیان مربوط به سیروز ناشی از PSC بوده است. روند بیان این ژن بین سه گروه افراد سالم، افراد مبتلا به استئاتوز ساده و افراد سیروزی ناشی از NASH به این صورت بوده که بیشترین بیان در افراد سالم و سپس در افراد مبتلا به استئاتوز ساده و سپس در افراد سیروزی ناشی از NASH دیده

جالب برای بیماری‌های فیبروتیک به کار رود؛ زیرا ممکن است باعث اختلال در تمایز میوفیبروبلاست و همچنین ترشح کلاژن-۱ شود [۱۹]. Choi و همکاران نیز طی مطالعه خود نشان داده‌اند که موش‌هایی که بیان ژن Cdc42 در آن‌ها مهار شده بود، دارای سطوح افزایش یافته تکثیر سلولی، آپوپتوز و فیبروز بوده‌اند [۲۹]. در مجموع نتایج مطالعه حاضر بیشتر دلالت بر کاهش بیان ژن Cdc42 در گروه‌های مورد مطالعه دارد و مشابه با نیدوژن-۱. بیشترین کاهش بیان در گروه سیروز AIH مشاهده شده است. اما تفاوت در بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در گروه استئاتوز ساده نسبت به گروه سیروز NASH بر نقش متضاد آن‌ها در آسیب‌های کبدی دلالت دارد. به عبارت دیگر، کاهش در بیان ژن‌های مورد مطالعه هم می‌تواند علت و هم می‌تواند معلول آسیب‌های کبدی باشد؛ اما با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً نیدوژن-۱ عمدتاً نقش ضد فیبروزی دارد و به همین دلیل با پیشرفت استئاتوز به سمت سیروز NASH بیان ژن آن کاهش بیشتری از خود نشان داده است؛ ولی درباره ژن Cdc42 شرایط متفاوت است و با پیشرفت استئاتوز ساده به سمت سیروز بیان ژن آن افزایش می‌یابد که دلالت بر نقش فیروتیک آن دارد و دلیل کاهش غیر معنادار آن در گروه‌های سیروز کاهش جمعیت هپاتوسیت‌ها در سیروز کبدی است؛ اما با توجه به وجود محدودیت‌هایی در انجام مطالعه حاضر شامل حجم نمونه محدود و نیز نبود امکان اندازه‌گیری میزان پروتئین‌های نیدوژن-۱ و Cdc42، نتیجه‌گیری انجام‌شده نیاز به بررسی‌های بیشتر دارد.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داده است که بیان ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در بافت‌های کبد سیروزی و نیز استئاتوز ساده کبدی نسبت به بافت کبد سالم کاهش می‌یابد؛ ولی میزان کاهش بیان ژن‌های مورد مطالعه صرفاً در اختلالات با منشأ اتوایمیون کاهش معناداری دارد. همچنین با توجه به نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که ژن‌های نیدوژن-۱ و Cdc42 در آسیب‌های کبدی نقش متضادی دارند؛ به طوری که احتمالاً نیدوژن-۱ بیشتر نقش ضد فیبروزی دارد، ولی Cdc42 نقش بالقوه در ایجاد و تشدید فیبروز دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی همدان به شماره ۱۴۰۳۰۵۰۲۳۴۹۰ است. نویسندگان از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه به خاطر حمایت از این مطالعه تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی در این مطالعه وجود ندارد.

بیان ژن نیدوژن-۱ است؛ به طوری که اختلالاتی که بیشتر منشأ اتوایمیون دارند شامل AIH و PSC نسبت به اختلالاتی که منشأ متابولیک شامل استئاتوز و سیروز NASH و نیز اختلالاتی که منشأ عفونی دارند شامل سیروز ویروسی تأثیر بیشتری بر روی بیان ژن نیدوژن-۱ دارند؛ بنابراین، بررسی بیشتر نقش نیدوژن-۱ در اختلالات اتوایمیون می‌تواند به تشخیص زودهنگام و نیز ارائه راهکار درمانی برای اختلالات کبدی کمک بسیاری کند.

همچنین در مطالعه حاضر به بررسی بیان ژن Cdc42 نیز در گروه‌های نامبرده پرداخته شده و نشان داده شده است که بیان این ژن در افراد مبتلا به سیروز نسبت به افراد سالم کاهش معنادار داشته است. همه گروه‌های مختلف سیروزی هم به صورت جداگانه نسبت به گروه کنترل کاهش بیان این ژن را نشان می‌داده‌اند، اما این کاهش بیان فقط در گروه سیروزی ناشی از بیماری اتوایمیون و گروه سیروزی ناشی از هپاتیت ویروسی معنادار بوده است. بین گروه‌های مختلف سیروزی، گروه سیروز ناشی از NASH دارای بیشترین و گروه سیروزی ناشی از بیماری اتوایمیون دارای کمترین بیان این ژن بوده‌اند. مقایسه بیان این ژن بین سه گروه افراد سالم، افراد مبتلا به استئاتوز ساده و افراد سیروزی ناشی از NASH هم انجام شده و اختلاف بیان معنادار مشاهده شده است. روند بیان ژن بین این سه گروه به این صورت بوده که بیماران دارای استئاتوز ساده دارای کمترین بیان و افراد سالم هم بیشترین بیان را داشته‌اند و افراد مبتلا به سیروز ناشی از NASH هم بین این دو گروه قرار داشته‌اند؛ بنابراین، این ژن هم می‌تواند مانند نیدوژن-۱ به عنوان فاکتوری جهت بررسی و تشخیص زودهنگام سیروز در نظر گرفته شود. تاکنون گزارش‌های متناقضی از نقش این ژن در ایجاد فیبروز در بافت‌های مختلف ارائه شده است، اما نقش آن در ایجاد فیبروز کبدی در انسان بررسی نشده است. Hu و همکاران با بررسی تأثیر یک دارو بر روی فیبروز کلیه نشان داده‌اند که این دارو می‌تواند با هدف قرار دادن Cdc42 و غیر فعال کردن آن، فیبروز کلیوی را بهبود ببخشد. آن‌ها همچنین نشان داده‌اند که بیماران مبتلا به بیماری مزمن کلیوی این ژن را نسبت به افراد سالم به میزان بیشتری بیان می‌کنند؛ علاوه بر این همبستگی مثبت این ژن را با بیان ژن‌های فیروتیک از جمله Fn1، Col3a1، Col1a، Acta2 و اثبات کرده‌اند [۲۷]؛ بنابراین، با وجود آن چیزی که در کبد مشاهده شد، این ژن در کلیه نقش فیبروژنیک دارد. نقش این ژن در ایجاد فیبروز در سایر بافت‌ها مانند قلب نیز بررسی شده است. Liu و همکاران نشان داده‌اند که هایپوکسی در شرایط آزمایشگاهی می‌تواند بیان Cdc42 را افزایش دهد و به این ترتیب منجر به افزایش بیان α SMA و کلاژن-۱ شود و تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌های قلبی را القا کند و در نهایت منجر به فیبروز شود [۲۸]. از طرف دیگر مطالعاتی نیز وجود داشته‌اند که نشان داده‌اند Cdc42 می‌تواند نقش ضد فیبروتیک داشته باشد. در سال ۲۰۱۸ گزارش شده است که Cdc42 می‌تواند به مثابه یک هدف دارویی

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با شناسه IR.UMSHA.REC. 1403/248 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان تایید و در آزمایشگاه گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه انجام شده است. همه مراحل انجام‌شده در این مطالعه مطابق با اعلامیه هلسینکی ۱۹۶۴ و استانداردهای اخلاقی کمیته تحقیقات ملی بوده است. هدف از مطالعه برای هریک از شرکت‌کنندگان توضیح داده شد و سپس رضایت آگاهانه از همه افراد گرفته شد.

سهم نویسندگان

نویسنده اول (پژوهشگر همکار): اجرا و گردآوری داده‌ها، مشارکت در تدوین

بخش‌های مختلف طرح، نگارش مقاله (۳۰ درصد)؛ نویسنده دوم (پژوهشگر همکار): تدوین پیشنهاد، جمع‌آوری داده‌ها، مرور مقاله (۲۰ درصد)؛ نویسنده سوم (پژوهشگر اصلی): مسئول مکاتبات، طراحی چارچوب اصلی پروژه، تدوین بخش‌های مختلف طرح، تحلیل آماری، ویرایش علمی مقاله (۵۰ درصد).

حمایت مالی

معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان از طرح حاضر حمایت مالی کرده است.

REFERENCES

- Ginès P, Krag A, Abalde JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359-1376. PMID: 34543610 DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
- Lădaru A, Bălănescu P, Stan M, Codreanu I, Anca IA. Candidate proteomic biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease (steatosis and non-alcoholic steatohepatitis) discovered with mass-spectrometry: a systematic review. *Biomarkers*. 2016;21(2):102-14. PMID: 26632636 DOI: 10.3109/1354750X.2015.1118542
- Wong VW, Wong GL, Choi PC, Chan AW, Li MK, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. 2010;59(7):969-74. PMID: 20581244 DOI: 10.1136/gut.2009.205088
- Webb GJ, Hirschfield GM, Krawitt EL, Gershwin ME. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Hepatitis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:247-92. PMID: 29140756 DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043534
- Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis—a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67(6):1298-323. PMID: 28802875 DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.022
- Tabibian JH, Bowlus CL. Primary sclerosing cholangitis: A review and update. *Liver Res*. 2017;1(4):221-230. PMID: 29977644 DOI: 10.1016/j.livres.2017.12.002
- Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Oliver D, Wehmeier KR, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: histologic features and clinical correlations with 30 blinded biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2004;35(9):1070-82. PMID: 15343508 DOI: 10.1016/j.humpath.2004.04.017
- Parola M, Pinzani M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues. *Mol Aspects Med*. 2019;65:37-55. PMID: 30213667 DOI: 10.1016/j.mam.2018.09.002
- Aubé C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;30(3):472-8. PMID: 10190731 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80107-X
- Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician*. 2006;74(5):756-62. PMID: 16970019
- Elias H, Bengelsdorf H. The structure of the liver of vertebrates. *Acta Anat (Basel)*. 1952;14(4):297-337. PMID: 14943381 DOI: 10.1159/000140715
- Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016;97:4-27. PMID: 26562801 DOI: 10.1016/j.addr.2015.11.001
- Mak KM, Mei R. Basement Membrane Type IV Collagen and Laminin: An Overview of Their Biology and Value as Fibrosis Biomarkers of Liver Disease. *Anat Rec (Hoboken)*. 2017;300(8):1371-90. PMID: 28187500 DOI: 10.1002/ar.23567
- Zhou S, Chen S, Pei YA, Pei M. Nidogen: A matrix protein with potential roles in musculoskeletal tissue regeneration. *Genes Dis*. 2022;9(3):598-609. PMID: 35782975 DOI: 10.1016/j.gendis.2021.03.004
- Zbinden A, Layland SL, Urbanczyk M, Carvajal Berrio DA, Marzi J, Zauner M, et al. Nidogen-1 Mitigates Ischemia and Promotes Tissue Survival and Regeneration. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(4):2002500. PMID: 33643791 DOI: 10.1002/advs.202002500
- Rosero Salazar DH, van Rheden REM, van Hulzen M, Carvajal Monroy PL, Wagener F, Von den Hoff JW. Fibrin with Laminin-Nidogen Reduces Fibrosis and Improves Soft Palate Regeneration Following Palatal Injury. *Biomolecules*. 2021;11(10):1547. PMID: 34680180 DOI: 10.3390/biom11101547
- Huang QY, Lai XN, Qian XL, Lv LC, Li J, Duan J, et al. Cdc42: A Novel Regulator of Insulin Secretion and Diabetes-Associated Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20. PMID: 30621321 DOI: 10.3390/ijms20010179
- Umbayev B, Saliev T, Safarova Yantsen Y, Yermekova A, Olzhayev F, Bulanin D, et al. The Role of Cdc42 in the Insulin and Leptin Pathways Contributing to the Development of Age-Related Obesity. *Nutrients*. 2023;15(23):4964. PMID: 38068822 DOI: 10.3390/nu15234964
- Ge J, Burnier L, Adamopoulou M, Kwa MQ, Schaks M, Rottner K, et al. RhoA, Rac1, and Cdc42 differentially regulate α SMA and collagen I expression in mesenchymal stem cells. *J Biol Chem*. 2018;293(24):9358-69. PMID: 29700112 DOI: 10.1074/jbc.RA117.001113
- Lee NY, Suk KT. The Role of the Gut Microbiome in Liver Cirrhosis Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):199. PMID: 33379148 DOI: 10.3390/ijms22010199
- Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388-98. PMID: 36977794 DOI: 10.1038/s41575-023-00759-2
- Hasegawa S, Yoneda M, Kurita Y, Nogami A, Honda Y, Hosono K, et al. Cholestatic Liver Disease: Current Treatment Strategies and New Therapeutic Agents. *Drugs*. 2021;81(10):1181-92. PMID: 34142342 DOI: 10.1007/s40265-021-01545-7
- Harrington C, Krishnan S, Mack CL, Cravedi P, Assis DN, Levitsky J. Noninvasive biomarkers for the diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2022;76(6):1862-79. PMID: 35611859 DOI: 10.1002/hep.32591
- Sharma S, Khalili K, Nguyen GC. Non-invasive diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16820-30. PMID: 25492996 DOI: 10.3748/wjg.v20.i45.16820
- Saikia P, Thangavadi S, Medeiros CS, Lassance L, de Oliveira RC, Wilson SE. IL-1 and TGF- β Modulation of Epithelial Basement Membrane Components Perlecan and Nidogen Production by Corneal Stromal Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(13):5589-98. PMID: 30480706 DOI: 10.1167/iovs.18-25202
- Pereira BA, Ritchie S, Chambers CR, Gordon KA, Magenau A, Murphy KJ, et al. Temporally resolved proteomics identifies nidogen-2 as a cotarget in pancreatic cancer that modulates fibrosis and therapy response. *Sci Adv*. 2024;10(27):ead11197. PMID: 38959305 DOI: 10.1126/sciadv.adl1197
- Hu X, Gan L, Tang Z, Lin R, Liang Z, Li F, et al. A Natural Small Molecule Mitigates Kidney Fibrosis by Targeting

- Cdc42-mediated GSK-3 β / β -catenin Signaling. *Adv Sci (Weinh)*. 2024;**11**(13):e2307850. [PMID: 38240457](#)
[DOI: 10.1002/advs.202307850](#)
28. Liu D, Tian X, Liu Y, Song H, Cheng X, Zhang X, et al. CREG ameliorates the phenotypic switching of cardiac fibroblasts after myocardial infarction via modulation of CDC42. *Cell Death Dis*. 2021;**12**(4):355. [PMID: 33824277](#) [DOI: 10.1038/s41419-021-03623-w](#)
29. Choi SY, Chacon-Heszele MF, Huang L, McKenna S, Wilson FP, Zuo X, et al. Cdc42 Deficiency Causes Ciliary Abnormalities and Cystic Kidneys. *J Am Soc of Nephrol*. 2013;**24**(9):1435-50. [PMID: 23766535](#)
[DOI: 10.1681/ASN.2012121236](#)