

Original Article



Identification of Signaling Pathways and Prognostic Biomarkers in Prostate Cancer using Bioinformatics Approaches

Amir Taherkhani¹ , Maede Mohseni² 

1. Research Center for Molecular Medicine, Institute of Cancer, Avicenna Health Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Urology and Nephrology Research Center, Avicenna Institute of Clinical Sciences, Avicenna Health Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article history:

Received: 06 December 2024

Revised: 13 December 2024

Accepted: 13 December 2024

***Corresponding author:** Maede Mohseni, Urology and Nephrology Research Center, Avicenna Institute of Clinical Sciences, Avicenna Health Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

Email: mao.mohseni@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Prostate cancer is one of the most common cancers in males, with 1,466,680 new cases reported in 2022, making it the fourth most prevalent cancer. This disease is observed to have a higher incidence and mortality rate among African-American males, compared to other races. This study aimed to investigate the differential gene expression and identify prognostic biomarkers in prostate cancer. The main objectives of this research included the identification of differential genes in prostate cancer, determining the biological processes and signaling pathways associated with tumorigenesis, and demonstrating genes related to poor prognosis in patients with this disease.

Materials and Methods: This study used bioinformatics to analyze the RNA sequencing dataset with the identifier code GSE104131. High-grade prostate tumor samples and adjacent healthy tissue samples were collected from 16 patients (8 African-American men and 8 European-American men). Differential genes were identified using the GEO2R tool. A protein-protein interaction network was also established to identify hub genes and examine their roles in patient prognosis.

Results: Results indicated that 534 differential genes were identified, 320 and 214 of which were upregulated and downregulated, respectively. Analyses revealed that increased expressions of GATA6 and ABCC4 genes are associated with poor prognosis in patients with prostate adenocarcinoma. Furthermore, signaling pathways, such as "biological oxidation" and "insulin secretion" were significantly involved in the progression of prostate cancer.

Conclusion: The simultaneous increase in the expressions of GATA6 and ABCC4 may serve as key biomarkers for the prediction of adverse outcomes in patients. Targeting these genes and related pathways could provide new therapeutic strategies for the management of prostate cancer.

Keywords: Biomarker, Prognosis, Prostate cancer.

Please cite this article as follows: Taherkhani A, Mohseni M. Identification of Signaling Pathways and Prognostic Biomarkers in Prostate Cancer using Bioinformatics Approaches. J Res Urol 2024; 8(1):36-44. DOI: 10.32592/jru.8.1.36



شناسایی مسیرهای سیگنالینگ و بیومارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده در سرطان پروستات با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیک

امیر طاهرخانی^۱، مائده محسنی^{۲*}

۱ مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، پژوهشگاه سرطان، پژوهشگاه سلامت ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲ مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، پژوهشگاه علوم بالینی ابن‌سینا، پژوهشگاه سلامت ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در مردان است و در سال ۲۰۲۲ با ۱,۴۶۶,۶۸۰ مورد جدید، چهارمین سرطان از نظر فراوانی گزارش شد. این مطالعه به بررسی بیان ژن‌های افتراقی و شناسایی نشانگرهای پیش‌آگهی‌دهنده در سرطان پروستات می‌پردازد. اهداف اصلی این تحقیق شامل شناسایی ژن‌های افتراقی در سرطان پروستات، تعیین فرایندهای زیستی و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با تومورزایی و نشان دادن ژن‌های مرتبط با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به این بیماری است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از روش‌های بیوانفورماتیک به منظور آنالیز مجموعه داده توالی‌یابی RNA (RNA-Sequencing) با کد شناسه GSE104131 استفاده کرد. نمونه‌های تومور پروستات با درجه بالا و نمونه‌های بافت سالم مجاور از ۱۶ بیمار جمع‌آوری شدند. ژن‌های افتراقی با استفاده از ابزار GEO2R شناسایی شدند. همچنین، شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین برای شناسایی ژن‌های هاب و بررسی نقش آن‌ها در پیش‌آگهی بیماران انجام شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ۵۳۴ ژن افتراقی شناسایی شدند که از این بین تعداد ۳۲۰ ژن افزایش‌یافته و ۲۱۴ ژن کاهش‌یافته بودند. تحلیل‌ها نشان داد که افزایش بیان ژن‌های GATA6 و ABCC4 با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات مرتبط است. همچنین، مسیرهای سیگنالینگ مانند «اکسیداسیون زیستی» و «ترشح انسولین» به‌طور معناداری در پیشرفت سرطان پروستات دخیل بودند.

نتیجه‌گیری: افزایش هم‌زمان بیان GATA6 و ABCC4 می‌تواند به‌عنوان نشانگرهای کلیدی برای پیش‌بینی نتایج نامطلوب در بیماران عمل کند. هدف‌گذاری بر روی این ژن‌ها و مسیرهای مرتبط ممکن است راهکارهای درمانی جدیدی برای مدیریت سرطان پروستات ارائه دهد.

واژگان کلیدی: سرطان پروستات، بیومارکر، پیش‌آگهی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۱۶
تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۲۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۲۳

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: مائده محسنی، مرکز تحقیقات اورولوژی و نفرولوژی، پژوهشگاه علوم بالینی ابن‌سینا، پژوهشگاه سلامت ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ایمیل: mao.mohseni@gmail.com

استناد: طاهرخانی، امیر؛ محسنی، مائده. شناسایی مسیرهای سیگنالینگ و بیومارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده در سرطان پروستات با استفاده از روش‌های بیوانفورماتیک. تحقیقات در اورولوژی، بهار و تابستان ۱۴۰۳؛ ۸(۱): ۳۶-۴۴

مقدمه

شمالی، استرالیا/نیوزیلند، کارائیب و آمریکای شمالی مشاهده می‌شود و تقریباً در دوسوم کشورهای جهان (۱۱۸ از ۱۸۵) شایع‌ترین سرطان در مردان است [۱]. در ایالات متحده، سرطان پروستات، سرطان ریه و سرطان کولورکتال در مجموع حدود نیمی (۴۸٪) از تمام موارد

طبق گزارش گلوبوکان (GLOBOCAN)، سرطان پروستات در سال ۲۰۲۲ با ۱,۴۶۶,۶۸۰ مورد جدید چهارمین سرطان از نظر فراوانی تشخیص داده شد که ۷/۳٪ از تمام تشخیص‌های سرطان در سطح جهانی را شامل می‌شد [۱]. بالاترین میزان بروز این سرطان در اروپای

سرطان‌ها در مردان را تشکیل می‌دهند که سرطان پروستات به‌تنهایی ۲۹٪ از تشخیص‌ها در سال ۲۰۲۴ را شامل شده است. همچنان دومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در مردان است [۲].

مردان آفریقایی‌آمریکایی با خطر بسیار بالاتری از تشخیص و مرگ‌ومیر سرطان پروستات در مقایسه با مردان اروپایی‌آمریکایی مواجه هستند. به‌طور مشخص، آن‌ها ۷۰٪ نرخ بروز بالاتر و ۲ تا ۵ برابر خطر بیشتر مرگ از این بیماری را دارند [۳]. بروز سرطان پروستات ناشی از تعامل پیچیده‌ای از عوامل ژنتیکی و محیطی است. برخی عوامل خطر از جمله سن، نژاد، سابقه خانوادگی و جهش‌های ژنتیکی غیرقابل‌تعدیل هستند [۴]. تنوع بروز سرطان پروستات در میان خانواده‌ها و گروه‌های نژادی مختلف، نقش قابل‌توجه عوامل ژنتیکی ارثی را برجسته می‌کند. درمقابل، عوامل خطر قابل‌تعدیل شامل سیگار کشیدن، مواجهه با اشعه ماوراءبنفش، چاقی و سندرم متابولیک را شامل می‌شوند [۵].

پیش‌آگهی سرطان پروستات به میزان پیشرفت بیماری وابسته است. بیماران مبتلا به سرطان پروستات موضعی غیرمتاستاتیک با نرخ بقای ۵ ساله ۶۰-۹۰٪ پیش‌آگهی مطلوبی دارند. درمقابل، موارد متاستاتیک دوردست به پیشرفت غیرقابل‌برگشت بیماری با نرخ بقای ۵ ساله تنها ۳۰-۴۰٪ منجر می‌شود [۶]. نرخ مرگ‌ومیر این بیماری مستقیماً با متاستاز گسترده سلول‌های سرطانی مرتبط است. باوجوداینکه روش‌های جراحی و پرتودرمانی به‌طور مؤثری بیماری موضعی را درمان می‌کنند، تنها تا ۳۰٪ از بیماران دچار عود متاستاز را مهار می‌کنند. درحال‌حاضر، هیچ درمان قطعی‌ای برای سرطان پروستات متاستاتیک با دوره بقای میانگین تقریباً یک سال وجود ندارد [۷]. بنابراین، شناسایی نشانگرهای پیش‌آگهی‌دهنده از اهمیت حیاتی برخوردار است که می‌تواند به افزایش آگاهی پزشکان از میزان خطر بیماری و درنتیجه بهبود پیامدهای بیمار منجر شود. این مطالعه آنالیز بیوانفورماتیک جامعی را بر روی مجموعه‌داده توالی‌یابی RNA (RNA-Sequencing data set) با کد شناسه GSE104131 انجام داد [۳]. اهداف اصلی مطالعه عبارت بودند از (۱) شناسایی ژن‌های افتراقی در سرطان پروستات در مقایسه با بافت سالم پروستات، [۲] تعیین کلیدی‌ترین ژن‌ها، فرایندهای زیستی و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با تومورزایی سرطان پروستات و [۳] نشان دادن ژن‌های مرتبط با پیش‌آگهی ضعیف در بیماران مبتلا به سرطان پروستات.

روش کار

جمع‌آوری نمونه

تسلو Teslow و همکاران مطالعه آزمایشگاهی را بر روی

سرطان پروستات با درجه بالا با استفاده از روش توالی‌یابی RNA (RNA-Sequencing) انجام دادند. آن مطالعه با هدف شناسایی ژن‌های افتراقی در بافت سرطان پروستات در مقایسه با بافت سالم مجاور در مردان آفریقایی‌آمریکایی و اروپایی‌آمریکایی انجام گرفت [۳]. نویسندگان نمونه‌های تومور پروستات با درجه بالا [GS≥7(4+3)] و نمونه‌های بافت سالم مجاور از ۱۶ بیمار (۸ مرد آفریقایی‌آمریکایی و ۸ مرد اروپایی‌آمریکایی) را که در دو تکرار توالی‌یابی RNA قرار گرفته بودند، تطبیق دادند. نمونه‌ها در بیوبانک بخش پاتولوژی دانشگاه ایالتی وین در دیترویت، میشیگان، جمع‌آوری شده بودند. روش‌های مطالعه با استانداردهای اعلامیه هلسینکی مطابقت داشت و به تأیید هیئت بررسی نهادهای دانشگاه ایالتی وین رسیده بود.

بازیابی مجموعه داده توالی‌یابی RNA و تحلیل آماری

در این مطالعه آنالیز مجموعه‌داده توالی‌یابی RNA با کد شناسه GSE104131 انجام گرفت. این مجموعه‌داده در پایگاه اطلاعاتی NCBI به نشانی <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo> در دسترس است [۲]. این مجموعه‌داده با استفاده از پلتفرم ((GPL16791 (Illumina HiSeq 2500 (Homo sapiens) تولید شده بود. ژن‌های افتراقی (DEGs: differentially expressed genes) در بافت‌های سرطان پروستات با استفاده از ابزار GEO2R در مقایسه با نمونه‌های سالم پروستات شناسایی شدند. فرایند شناسایی ژن‌های افتراقی با استفاده از معیارهای زیر انجام شد:

$$\text{FDR (False Discover Rate)} < 0.01$$

$$|\text{Log}_2 \text{FC (Fold Change)}| > 1$$

علاوه‌براین، نمودار آتشفشانی مجموعه‌داده GSE104131 از طریق سرور Shiny به نشانی <https://huygens.science.uva.nl> رسم شد [۸].

رسم شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین و آنالیز عملکردی ژن‌ها

برهم‌کنش‌های بین ژن‌های افتراقی با استفاده از پایگاه اطلاعاتی STRING نسخه ۱۲.۰، به آدرس <http://string-db.org> [۹] بررسی شد. پروتئین‌های تک (بدون ارتباط = بدون یال) از شبکه حذف شدند تا دقت تحلیل افزایش یابد [۱۰]. سپس، فایل شبکه به نرم‌افزار Cytoscape (که در <https://cytoscape.org> قابل‌دسترسی است) وارد شد [۱۱]. این امر به ما اجازه داد تا شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین را تصویرسازی و مرکزیت گره‌ها (پروتئین‌ها) در شبکه پروتئینی را

یافته ها

شناسایی ژن‌های افتراقی در سرطان پروستات

در مجموع، تعداد ۵۳۴ ژن افتراقی (شامل ۳۲۰ ژن افزایش‌بیان‌یافته و ۲۱۴ ژن کاهش‌بیان‌یافته) با معیارهای تعیین‌شده در بخش روش کار در بافت سرطان پروستات شناسایی شدند (جدول تکمیلی ۱). نمودار آتشفشانی که مجموعه داده GSE104131 را نشان می‌دهد، در شکل ۱ ترسیم شده است.

جدول ۱. سی ژن هاب برتر در شبکه برهم‌کنش پروتئینی مرتبط با

پاتوژنز سرطان پروستات

کد شناسه ژن	درجه ژن در شبکه
EGF	۴۰
GJA1	۲۰
SNAI2	۲۰
ERBB3	۲۰
EPCAM	۱۸
FGF10	۱۸
NCAM1	۱۷
FGFR2	۱۷
ABCG2	۱۶
FOXA1	۱۵
FASN	۱۴
AMACR	۱۴
ADRB2	۱۳
PRKCA	۱۳
KRT18	۱۳
MYO6	۱۲
CYP3A5	۱۲
NPY	۱۲
P4HB	۱۲
COL17A1	۱۲
RET	۱۲
GATA3	۱۱
COL9A2	۱۰
CD24	۱۰
PPARGC1A	۹
CADM1	۹
KCNH2	۹
TBX5	۹
GATA6	۹
ADCY5	۸

محاسبه کنیم. ژن‌های هاب (ژن‌های با مرکزیت بالا) بر اساس درجه آن‌ها در شبکه (تعداد برهم‌کنش هر پروتئین با سایر پروتئین‌ها) شناسایی شدند. ژن‌های هاب شناسایی‌شده تحت بررسی دقیق‌تر قرار گرفتند تا نقش احتمالی آن‌ها در تأثیرگذاری بر پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پروستات ارزیابی شود. این تحلیل با استفاده از وب‌سرور GEPIA2 به آدرس <http://gepia2.cancer-pku.cn/#index> انجام شد [۱۲].

خوشه‌های (ماژول‌های) پروتئینی موجود در شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین با استفاده از افزونه MCODE در نرم‌افزار Cytoscape شناسایی شدند تا فرایندهای زیستی دخیل در گذار بدخیمی از بافت سالم پروستات به وضعیت سرطانی آشکار شوند [۱۳]. ماژول‌هایی که از معیار امتیازدهی زیر برخوردار بودند، قابل توجه محسوب شدند و برای تحلیل فرایندهای زیستی انتخاب گردیدند [۱۴]:

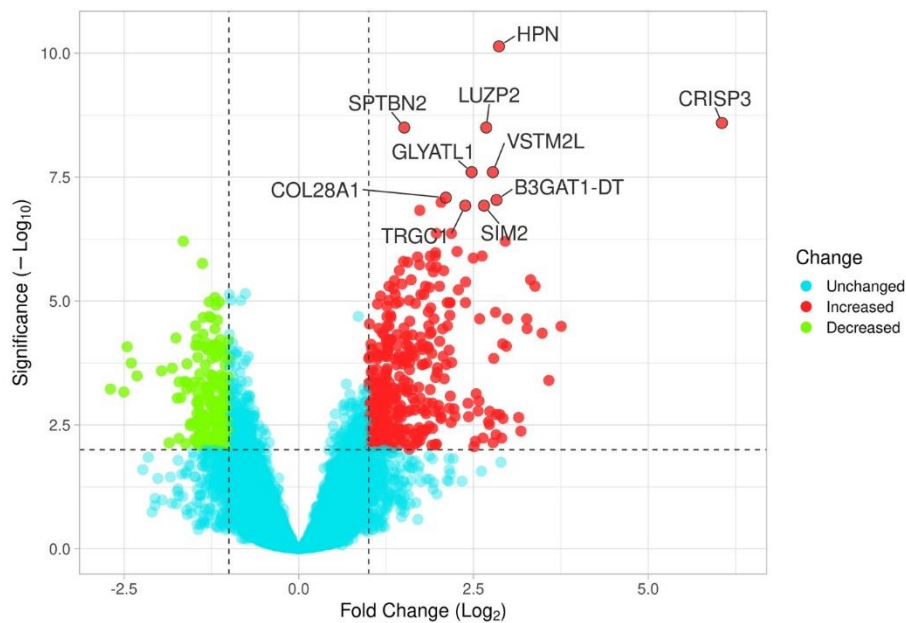
امتیاز MCODE بیش از ۳ و تعداد ژن‌های داخل خوشه بیش از ۱۰

بررسی مسیرهای سیگنالینگ و اصطلاحات GO (Gene Ontology) شامل فرایندهای زیستی، عملکردهای مولکولی و اجزای سلولی) با استفاده از وب‌سرور g:Profiler به آدرس <https://biit.cs.ut.ee/gprofiler/gost> انجام گرفت [۱۵]. تشخیص مسیرهای سیگنالینگ، عملکردهای مولکولی و اجزای سلولی دخیل در سرطان پروستات با وارد کردن ژن‌های افتراقی به ابزار g:Profiler محقق شد. معناداری هریک از مسیرهای سیگنالینگ و اصطلاحات GO مستلزم دارا بودن FDR کمتر از ۰/۰۵ تعیین گردید.

شناسایی ژن‌های پیش‌آگهی‌دهنده

ارزیابی پیامدهای پیش‌آگهی مرتبط با ژن‌های هاب در سرطان پروستات شامل تولید منحنی‌های کاپلان-مایر (Kaplan-Meier curve) بود که از طریق پایگاه داده GEPIA2 به آدرس <http://gepia2.cancer-pku.cn/#survival> انجام شد [۱۲]. اهمیت پیش‌آگهی از طریق آزمون لگ-رنک (Log-rank) تعیین گردید، به‌طوری‌که ژن‌هایی با مقدار p-value نسبت خطر (HR: Hazard Ratio) کمتر از ۰/۰۵ دارای تأثیر پیش‌آگهی معناداری محسوب شدند.

نمودار آتشفشانی در سرطان پروستات

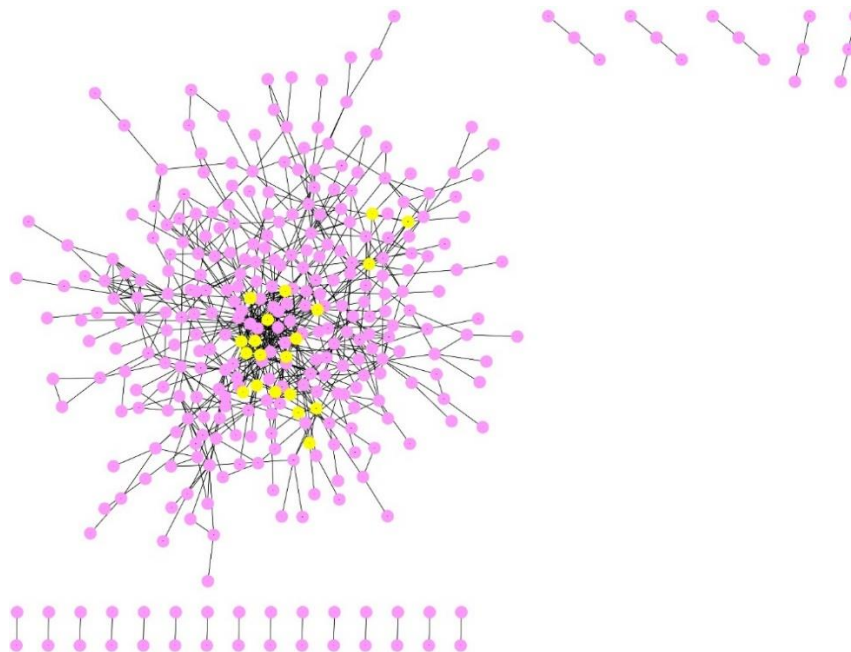


شکل ۱. نمودار آتشفشانی ژن‌های افتراقی در سرطان پروستات در مقایسه با بافت سالم پروستات را نشان می‌دهد.

برای ۱۳۵ ژن از میانگین درجه شبکه بیشتر بود (جدول تکمیلی ۲). در نتیجه، این گره‌ها به عنوان پروتئین‌های هاب در شبکه پروتئینی مرتبط با تومورزایی در سرطان پروستات شناسایی شدند. جدول ۱، سی ژن هاب برتر را فهرست می‌کند. میانگین مقدار درجه ۳/۸۶ بود. علاوه بر این، یک ماژول در شبکه پروتئینی شناسایی شد که از بیش از ۱۰ ژن و امتیاز MCODE بالاتر از ۳ برخوردار بود. این خوشه با ۲۰ گره و ۳۵ یال در شکل ۳ نشان داده شده است.

شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین مرتبط با سرطان پروستات

نمایش گرافیکی ارتباطات متقابل میان ژن‌های افتراقی مرتبط با سرطان پروستات با استفاده از پایگاه داده STRING انجام شد. گره‌های فاقد برهم‌کنش از شبکه پروتئینی حذف و سپس وارد نرم‌افزار Cytoscape شدند. یک شبکه شامل ۳۵۰ گره و ۶۷۶ یال ایجاد شد (شکل ۲). تحلیل ساختاری نشان داد که شاخص درجه

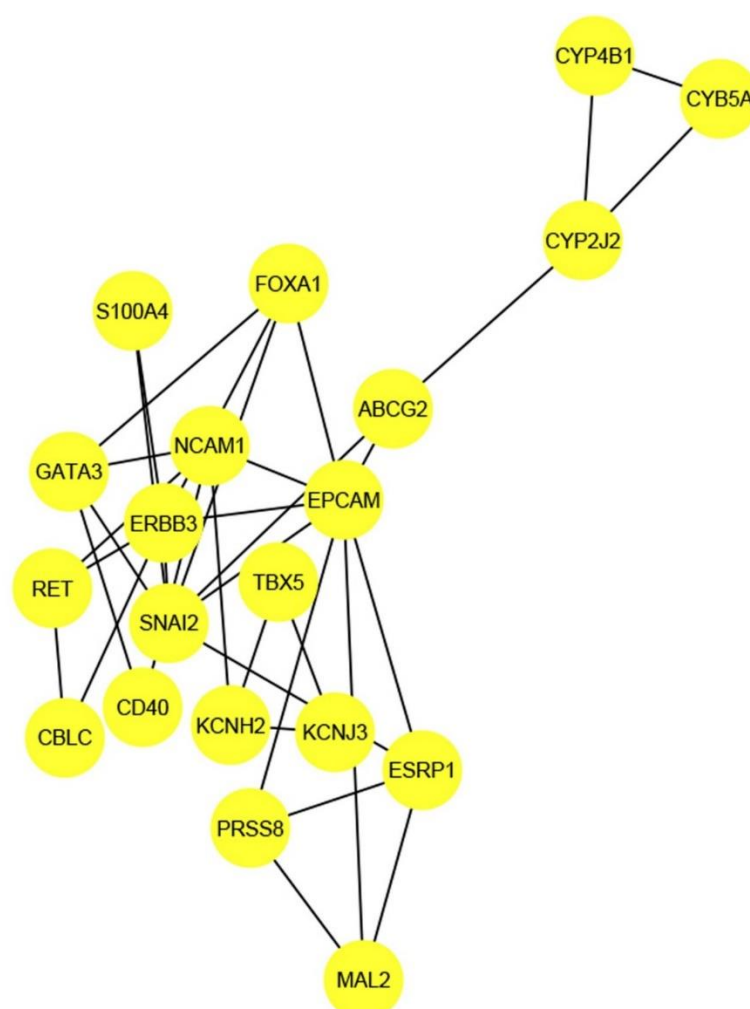


شکل ۲. شبکه برهم‌کنش پروتئینی مرتبط با سرطان پروستات؛ این شبکه شامل ۳۵۰ گره و ۶۷۶ یال بود. نقاط زرد گره‌های درگیر در خوشه اصلی شبکه را نشان می‌دهند.

جدول ۲. ژن‌های پیش‌آگهی‌دهنده در افراد مبتلا به سرطان پروستات

الف. بررسی ژن‌ها به صورت تکی			
مارکر	p Log-rank test	HR	p HR
GATA6	۰/۰۲۲	۷/۸	۰/۰۵۲
ABCC4	۰/۰۴۵	۴/۳	۰/۰۶۵
NRG2	۰/۰۲۹	۰/۱۴	۰/۰۶۱
GSTM5	۰/۰۴	۰/۱۵	۰/۰۷۴
ب. بررسی ژن‌ها به صورت جمعی			
مارکر	p log-rank test	HR	p HR
GATA6 + ABCC4	۰/۰۲۹	۵/۳	۰/۰۴۵
NRG2 + GSTM5	۰/۰۳۶	۰/۱۴	۰/۰۶۹

نسبت خطر = HR, hazard ratio

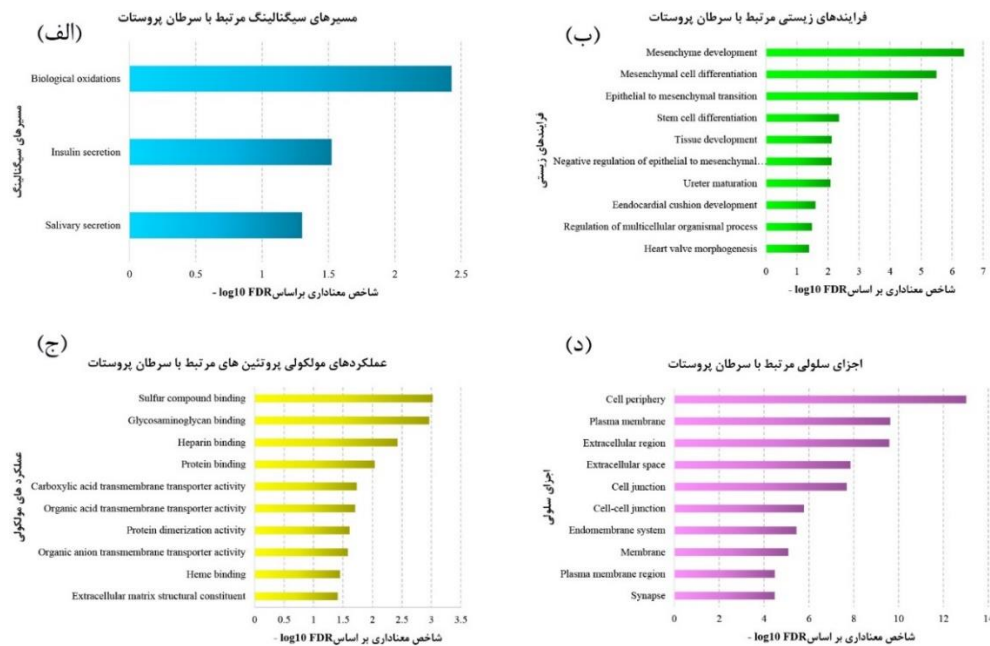


شکل ۳. یک ماژول با استفاده از افزونه MCODE در شبکه برهم‌کنش پروتئین-پروتئین مرتبط با سرطان پروستات شناسایی شد

مسیرهای سیگنالینگ و فرایندهای زیستی مرتبط با سرطان پروستات

معنادارترین مسیرهای سیگنالینگ و اصطلاحات GO در شکل ۴ نشان داده شده‌اند. مسیرهایی مانند «اکسیداسیون زیستی» (REAC:R-HSA-211859) و «ترشح انسولین» (KEGG:04911)

نقش قابل‌توجهی در پیشرفت سرطان پروستات نشان دادند. علاوه‌براین، «توسعه مزانشیم» (GO:0060485) معنادارترین فرایند زیستی دخیل در پیشرفت سرطان پروستات بود. همچنین، تحلیل‌ها آشکار کرد که «تصال ترکیبات گوگردی» (GO:1901681) و «محیط سلولی» (GO:0071944) به‌عنوان معنادارترین عملکردهای مولکولی و اجزای سلولی در سرطان پروستات ظهور کرده‌اند.

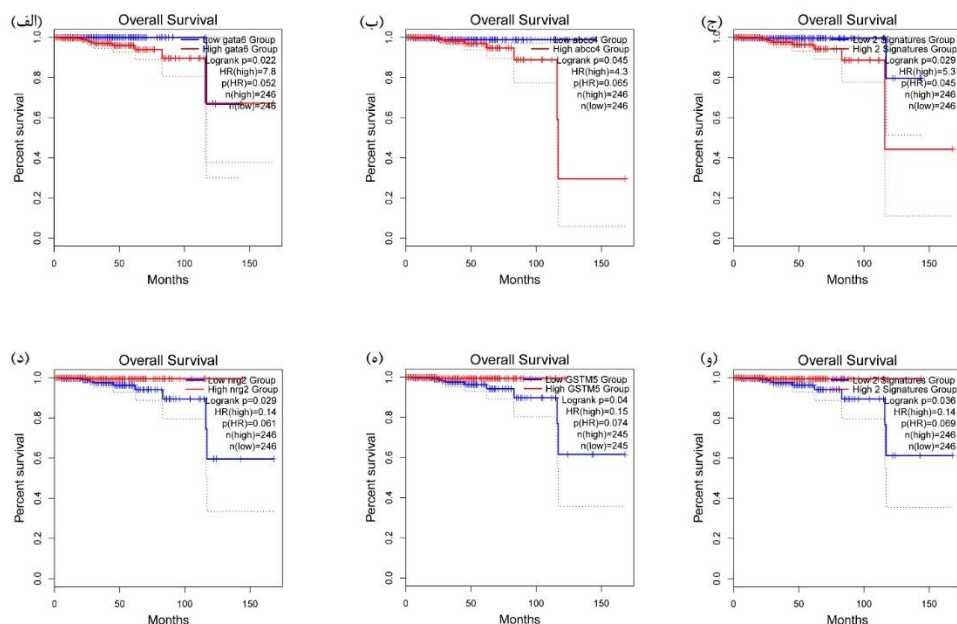


شکل ۴. الف. مسیر سیگنالینگ، ب. فرایندهای زیستی، پ. عملکردهای مولکولی، ت. اجزای سلولی برتر دخیل در سرطان پروستات

باید توجه داشت که مقادیر p نسبت خطر برای $GATA6$ ، $ABCC4$ ، $NRG2$ و $GSTM5$ زیر آستانه 0.05 محاسبه نشد. این نشان می‌دهد که باوجود آنکه ارتباط معناداری بین بیان نادرست این ژن‌ها و پیش‌آگهی در بیماران مبتلا به سرطان پروستات وجود دارد، اما ممکن است در محاسبات نسبت خطر برای این ژن‌ها خطاهایی وجود داشته باشد. اما نکته قابل توجه آن است که افزایش بیان هم‌زمان هر دو ژن $GATA6$ و $ABCC4$ به نتایج معنادارتری در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات منجر شد، به‌طوری‌که معیارهای معناداری هم در آزمون p Log-rank و هم در مقدار p نسبت خطر کمتر از 0.05 برآورده شدند (جدول ۲، شکل ۵).

مارکرهای پیش‌آگهی‌دهنده

اهمیت پیش‌آگهی ژن‌های هاب شناسایی‌شده در سرطان پروستات با استفاده از منحنی‌های کاپلان-مایر مشتق‌شده از پایگاه داده GEPIA2 ارزیابی شد. این تجزیه و تحلیل ارتباط قابل توجهی بین بیان بالای $GATA6$ و $ABCC4$ و پیش‌آگهی ضعیف‌تر در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات را نشان داد. این یافته‌ها با نتایج آماری معنی‌دار از آزمون Log-rank با مقدار p کمتر از 0.05 تأیید شدند. از طرفی، افزایش بیان $NRG2$ و $GSTM5$ به‌طور قابل توجهی با پیش‌آگهی مطلوب در همان گروه بیماران با مقدار آزمون Log-rank p کمتر از 0.05 مرتبط بود.



شکل ۵. اهمیت پیش‌آگهی (الف) $GATA6$ ، (ب) $ABCC4$ ، (پ) $GATA6 + ABCC4$ ، (ت) $NRG2$ ، (ث) $GSTM5$ ، (ج) $NRG2 + GSTM5$ در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات نشان داده شده است. محور X نشان‌دهنده زمان بقای بیماران مبتلا به سرطان پروستات و محور Y نشان‌دهنده احتمال بقای مربوط است. خطوط نقطه‌چین در نمودار فواصل اطمینان 95% را مشخص می‌کنند و معیاری از قابلیت اطمینان آماری مرتبط با احتمالات بقای مشاهده‌شده ارائه می‌دهند.

نتایج

سرطان پروستات شایع‌ترین سرطان تشخیص‌داده‌شده در مردان در سراسر جهان و پنجمین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان در مردان است. در سال ۲۰۲۰، ۱,۴۱۴,۲۴۹ مورد جدید و ۳۷۵,۰۰۰ مورد مرگ در سراسر جهان به دلیل این بیماری رخ داده است [۱۶]. با توجه به اینکه در حال حاضر هیچ درمان قطعی‌ای برای نوع متاستاتیک این بدخیمی (با دوره بقای میانگین تقریباً یک سال) معرفی نشده است [۷]، شناسایی نشانگرهای پیش‌آگهی‌دهنده از اهمیت بسیار مهمی برخوردار است.

یافته‌های مطالعه حاضر، نقش قابل توجه GATA6 و ABCC4 را در شکل‌دهی پیش‌آگهی بیماران مبتلا به سرطان پروستات برجسته می‌کند. افزایش هم‌زمان سطح بیان این نشانگرها با پیامدهای نامطلوب در افراد مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات مرتبط است. علاوه بر این، نتایج حاضر نقش قابل توجهی از مسیرهای سیگنالینگ و فرایندهای زیستی مرتبط با اکسیداسیون زیستی، ترشح انسولین، توسعه مزانشیمی و تمایز سلول‌های مزانشیمی را در سرطان پروستات نشان داد.

GATA6 نقش چندوجهی در پیشرفت سرطان پروستات ایفا می‌کند و با تنظیم مسیرهای بیان ژن که بر رشد تومور، متاستاز و مقاومت به درمان تأثیر می‌گذارند، در این فرایند مشارکت دارد. افزایش بیان GATA6 با افزایش تکثیر سلول‌های سرطان پروستات، تهاجم و مقاومت به درمان‌هایی مانند درمان کاهش آندروژن و شیمی‌درمانی مرتبط است. هدف قرار دادن مسیرهای مرتبط با GATA6 ممکن است راه‌های درمانی امیدوارکننده‌ای برای مدیریت سرطان پروستات ارائه دهد.

نقش GATA6 در سرطان پروستات از طریق چندین مسیر مولکولی و مکانیسم‌های تنظیمی روشن می‌شود. لی و همکاران [۱۷] نشان دادند که RNA غیرکدکننده بلند LINC00261 با افزایش بیان DKK3 (که توسط GATA6 تنظیم می‌شود)، تومورزایی سرطان پروستات را سرکوب می‌کند. لی و همکاران [۱۷] با تحلیل نمونه‌های بافت سرطانی و رده سلولی نشان دادند که LINC00261 و GATA6 در سرطان پروستات به‌طور ضعیف بیان می‌شوند و افزایش بیان آن‌ها موجب مهار تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلولی می‌شود.

چنگ و همکاران [۱۸] به بررسی نقش GATA6 در مسیر سیگنالینگ MEG3/miR-181-5p/GATA6 در سرطان پروستات پرداختند. تحقیقات آن‌ها نشان داد که داروی Niraparib، تکثیر سلول‌های سرطان پروستات و متاستاز را با تنظیم این مسیر محدود می‌کند. این مطالعه از نمونه‌های بالینی و رده سلولی سرطان پروستات و از تکنیک‌هایی مانند RT-qPCR استفاده کرد.

ABCC4 به‌طور قابل توجهی در پیشرفت سرطان پروستات و مقاومت به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی نقش دارد. افزایش بیان

ABCC4 با مقاومت به Docetaxel، افزایش تکثیر سلول‌های توموری، تهاجم و فرار از سیستم ایمنی مرتبط است. مکانیسم‌های تنظیمی که شامل سیگنال‌دهی آندروژن و میکرو RNA ها هستند، سطح بیان ABCC4 را تنظیم می‌کنند و اهداف بالقوه‌ای برای بهبود نتایج درمانی ارائه می‌دهند. هدف قرار دادن ABCC4 ممکن است اثربخشی درمان‌های موجود را افزایش و مکانیسم‌های مقاومت را در سرطان پروستات کاهش دهد. ABCC4 به‌طور مداوم در میانجیگری مقاومت دارویی و ترویج فنوتیپ‌های تهاجمی در سرطان پروستات در چندین مطالعه بررسی شده است. اپرا و همکاران [۱۹] نشان دادند که ABCC4 اثربخشی Docetaxel را در رده سلولی سرطان پروستات کاهش می‌دهد و افزایش ۴/۵ برابری بیان ABCC4 در سلول‌های MLL مقاوم به Docetaxel نسبت به سلول‌های غیرمقاوم سرطان پروستات مشاهده می‌شود ($p < 0.001$). مهار ABCC4 از طریق MK571 به کاهش دوبرابری غلظت مؤثر Docetaxel منجر شد که نقش ABCC4 را در مقاومت به شیمی‌درمانی برجسته می‌کند.

یو و همکاران [۲۰] گزارش کردند که ABCC4 با تنظیم محور miR-1253/SOX4، پیشرفت سرطان پروستات و مقاومت به پرتودرمانی را افزایش می‌دهد. آن‌ها گزارش کردند که سطوح ABCC4 در بافت‌های سرطان پروستات افزایش یافته است که در صورت کاهش آن، به کاهش زنده‌مانی و تکثیر سلول‌ها، افزایش آپوپتوز و کاهش مقاومت به پرتودرمانی منجر می‌شود. تعامل بین ABCC4 و miR-1253 نشان داده است که SOX4 را بالا می‌برد و فرایندهای تومورزایی را ترویج می‌کند.

لی و همکاران [۲۱] بیان کردند که درمان ضدآندروژن با داروی Casodex به‌طور مؤثری بیان ABCC4 را در سلول‌های سرطان پروستات مقاوم به Docetaxel کاهش می‌دهد. این کاهش بیان، غلظت‌های درون‌سلولی Docetaxel را افزایش می‌دهد و سلول‌ها را به دارو حساس‌تر می‌کند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که GATA6 و ABCC4 به‌عنوان نشانگرهای پیش‌آگهی‌دهنده مهم در سرطان پروستات عمل می‌کنند. افزایش بیان هم‌زمان این ژن‌ها با پیامدهای نامطلوب در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوم پروستات مرتبط است. همچنین، تغییرات معناداری در مسیرهای سیگنالینگ و فرایندهای زیستی مرتبط با سرطان پروستات مشاهده شد. هدف‌گذاری بر روی این مسیرها می‌تواند راهکارهای درمانی جدیدی برای مدیریت این بیماری ارائه دهد. به‌طور کلی، شناسایی و تحلیل دقیق این نشانگرها می‌تواند به بهبود نتایج درمانی و کیفیت زندگی بیماران مبتلا به سرطان پروستات کمک کند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری، مرکز تحقیقات اورولوژی

سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان این مقاله به یک اندازه در اجرای این پژوهش مشارکت داشتند.

حمایت مالی

در اجرای این پژوهش، حمایت مالی از سوی شخص یا سازمان خاصی وجود نداشت.

و نفرولوژی و مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی همدان برای حمایتشان تشکر و قدردانی می‌کنند.

تضاد منافع

تعارض منافی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

در این پژوهش از هیچ نوع نمونه انسانی، حیوانی و رده سلولی استفاده نشد. تنها از تعدادی پایگاه داده استفاده شد که به کارگیری از آن‌ها برای عموم آزاد است. IR.UMSHA.REC.1403.702

REFERENCES

- Zhu M, Sali R, Baba F, Khasawneh H, Ryndin M, Leveille RJ, et al. Artificial intelligence in pathologic diagnosis, prognosis and prediction of prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol*. 2024;**12**(4):200-215. PMID: 39308594 DOI:10.62347/JSAE9732
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;**74**(2):203. PMID: 38230766 DOI: 10.3322/caac.21820
- Teslow EA, Bao B, Dyson G, Legendre C, Mitrea C, Sakr W, et al. Exogenous IL-6 induces mRNA splice variant MBD2_v2 to promote stemness in TP53 wild-type, African American PCa cells. *Mol Oncol*. 2018;**12**(7):1138-1152. PMID: 29741809 DOI: 10.1002/1878-0261.12316
- Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors—a systematic review. *Eur Urol*. 2023;**84**(2):191–206.
- Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al. Epidemiology and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;**4**(6):877-892. PMID: 34716119 DOI: 10.1016/j.euo.2021.09.006
- Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE, et al. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;**7**(1):9. PMID: 33542230 DOI: 10.1038/s41572-020-00243-0
- Chen H, Pang B, Zhou C, Han M, Gong J, Li Y, et al. Prostate cancer-derived small extracellular vesicle proteins: the hope in diagnosis, prognosis, and therapeutics. *J nanobiotechnology*. 2023;**21**(1):480. PMID: 38093355 DOI: 10.1186/s12951-023-02219-0
- Goedhart J, Luijsterburg MS. VolcanoR is a web app for creating, exploring, labeling and sharing volcano plots. *Sci Rep*. 2020;**10**(1):20560. PMID: 33239692 DOI: 10.1038/s41598-020-76603-3
- Szkarczyk D, Gable AL, Nastou KC, Lyon D, Kirsch R, Pyysalo S, et al. The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets. *Nucleic Acids Res*. 2021;**49**(D1):D605-D612. PMID: 33237311 DOI: 10.1093/nar/gkaa1074
- Bayat Z, Ahmadi-Motamayel F, Parsa MS, Taherkhani A. Potential biomarkers and signaling pathways associated with the pathogenesis of primary salivary gland carcinoma: a bioinformatics study. *Genomics Inform*. 2021;**19**(4):e42. PMID: 35012286 DOI: 10.5808/gi.21052
- Shannon P, Markiel A, Ozier O, Baliga NS, Wang JT, Ramage D, et al. Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks. *Genome Res*. 2003;**13**(11):2498-2504. PMID: 14597658 DOI: 10.1101/gr.1239303
- Tang Z, Kang B, Li C, Chen T, Zhang Z. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis. *Nucleic Acids Res*. 2019;**47**(W1):W556-w60. PMID: 31114875 DOI: 10.1093/nar/gkz430
- Saito R, Smoot ME, Ono K, Ruscheinski J, Wang P-L, Lotia S, et al. A travel guide to cytoscape plugins. *Nat Methods*. 2012;**9**(11):1069-1076. PMID: 23132118 DOI: 10.1038/nmeth.2212
- Bayat Z, Farhadi Z, Taherkhani A. Identification of potential biomarkers associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma through integrated bioinformatics analysis: a pilot study. *Gene Reports*. 2021;**24**:101243. DOI:10.1016/j.genrep.2021.101243
- Reimand J, Kull M, Peterson H, Hansen J, Vilo J. g: Profiler—a web-based toolset for functional profiling of gene lists from large-scale experiments. *Nucleic Acids Res*. 2007;**35**(suppl_2):W193-W200. PMID: 17478515 DOI: 10.1093/nar/gkm226
- Leslie SW, Soon-Sutton TL, Skelton WP. Prostate Cancer. *StatPearls*. 2024. PMID: 29261872
- Li Y, Li H, Wei X. Long noncoding RNA LINC00261 suppresses prostate cancer tumorigenesis through upregulation of GATA6-mediated DKK3. *Cancer Cell Int*. 2020;**20**:474. PMID: 33013201 DOI: 10.1186/s12935-020-01484-5
- Cheng J, Sun Y, Zhao H, Ren W, Gao D, Wang Z, et al. Niraparib restrains prostate cancer cell proliferation and metastasis and tumor growth in mice by regulating the lncRNA MEG3/miR-181-5p/GATA6 pathway. *PeerJ*. 2023;**11**:e16314. PMID: 38047026 DOI: 10.7717/peerj.16314
- Oprea-Lager DE, Bijnsdorp IV, VAN Moorselaar RJ, VAN DEN Eertwegh AJ, Hoekstra OS, Geldof AA. ABCC4 decreases docetaxel and not cabazitaxel efficacy in prostate cancer cells in vitro. *Anticancer Res*. 2013;**33**(2):387-391. PMID: 23393328
- Yu T, Du H, Sun C. Circ-ABCC4 contributes to prostate cancer progression and radioresistance by mediating miR-1253/SOX4 cascade. *Anti-cancer drugs*. 2023;**34**(1):155-165. PMID: 36539368 DOI: 10.1097/CAD.0000000000001361
- Li YF, Ji HH, Zhang ZL, Zhang TT, Gan W, Zhang SF. Targeting MRP4 expression by anti-androgen treatment reverses MRP4-mediated docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer. *Oncol Lett*. 2017;**14**(2):1748-1756. PMID: 28789405 DOI: 10.3892/ol.2017.6357