

بررسی بیوانفورماتیکی برای تعیین بیومارکرهای کلیدی در سرطان پروستات

نویسندگان:

محسن صفایی^۱، زهرا آب پیکر^۱، احمدرضا فرمانی^۱، سید امین کوهپایه^۲، محمد حسن جعفری نجف آبادی^۳، آرش گودرزی^{۱*}

۱- گروه مهندسی بافت، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۲- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۳- مرکز تحقیقات ارزیابی فناوری سلامت و انفورماتیک پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، یزد، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.3, Fall 2023

چکیده:

مقدمه: درمان موثر در سرطان پروستات اهمیت ویژه‌ای دارد. حفظ کیفیت زندگی افراد مبتلا به این نوع راجع سرطان حیاتی است. یافتن روش‌های درمانی جدید مبتنی بر علوم مدرن همچون بیوانفورماتیک برای امکان داشتن برنامه‌های پزشکی شخصی متناسب با نیازهای فرد ضروری است. علاوه بر این، پیشرفت‌های مذکور می‌توانند به توسعه اقدامات پیش‌گیرانه در راستای کاهش میزان خطر ابتلا به این نوع سرطان کمک کنند.

روش کار: مجموعه داده‌های بیان ژن GSE55945 از NCBI-GEO بارگذاری و ژن‌های دارای تفاوت بیان (DEG) تجزیه و تحلیل شدند. نقش ژن‌ها در فرایندهای بیولوژیکی و مسیرهای غنی‌سازی آن‌ها در پایگاه Enrichr توسط دانشنامه ژن و ژنوم کیوتو (KEGG)، Reactome، Bioplanet و غیره نمایش داده شد. همچنین شبکه‌های پروتئین - پروتئین (PPI) ترسیم شد.

یافته‌ها: در مجموع هفت ژن کلیدی شامل CAV1، MYLK، CACNA1D، CALM1، NOX4، CCK و AOX1 شناسایی شدند. تحلیل‌های مربوط به فرایندهای مولکولی نشان داد که بیشتر ژن‌های دارای تفاوت بیان در سازوکار متابولیسم دارو نقش دارند. همچنین نتایج نشان داد که عملکرد مولکولی اکثر ژن‌ها مربوط به فرایندهای وابسته به G-protein و متابولیسم اینوزیتول فسفات است.

نتیجه‌گیری: ژن‌های دارای تفاوت بیان، ژن‌های کلیدی و مسیرهای سیگنالی شناسایی شده در این مطالعه ممکن است به درک سازوکارهای مولکولی سرطان پروستات کمک کرده و اهداف احتمالی برای تشخیص و درمان این بیماری ارائه دهند.

واژگان کلیدی: بیوانفورماتیک، بیومارکر، سرطان، پروستات، ریزآرایه

Pars J Med Sci 2023;21(3):50-58

مقدمه:

مرحله پیشرفته شده و به دیگر نقاط بدن سرایت کرده‌است. از این رو، شناسایی بیماری در مراحل ابتدایی، نقش مهمی در پیش و درمان آن دارد [۳، ۴]. با توجه به شیوع بالای سرطان پروستات در جهان، بسیاری از مراکز پزشکی انجام آزمایش آنتی‌ژن اختصاصی پروستات به منظور غربالگری زودرس سرطان پروستات را توصیه کرده‌اند [۵]. افزایش بیان ژن‌هایی که در طول ایجاد سرطان پروستات اتفاق می‌افتد ممکن است به عنوان بیومارکرهای این سرطان عمل کنند.

در فرایند شیمی‌درمانی برای این نوع بیماری‌ها ممکن است مشکلات درمانی از جمله مقاومت دارویی، سمیت دارویی و غیره

سرطان پروستات به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده سلامت مردان در جهان و دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در مردان در کشورهای توسعه یافته به‌شمار می‌رود [۱].

بروز این بیماری قبل از سن ۵۰ سالگی نادر است و کارشناسان معتقدند اکثر مردان بالای ۵۰ سال به آن مبتلا می‌شوند [۲].

سن بالا، نژاد و سابقه فامیلی از اصلی‌ترین عوامل خطر مرتبط با سرطان پروستات هستند که در مطالعات مختلف گزارش شده‌اند.

این سرطان یک بیماری با رشد آهسته و فاقد علائم جدی هشداردهنده در بسیاری از بیماران است. به عبارت دیگر، بیمار زمانی برای درمان خود به پزشک مراجعه می‌کند که سرطان وارد

* نویسنده مسئول، نشانی: گروه مهندسی بافت، دانشکده علوم و فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
تلفن تماس: ۰۷۱۵۳۳۱۶۳۲۴
پست الکترونیک: dvm.goodarzi86@yahoo.com

پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۱

اصلاح: ۱۴۰۲/۱۰/۰۶

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۸

نرم افزار متن باز cytoscape مبتنی بر پلتفرم جاوا شد که برای به تصویر کشیدن شبکه‌های برهمکنش پروتئینی، مسیرهای بیولوژیک و ادغام این شبکه‌ها با انوتیشن‌ها و سایر اطلاعات زیستی است. سپس براساس دو شاخص درجه (Degree) و مرکزیت بینایی (Betweenness) ژن‌های کلیدی انتخاب شدند. در نهایت، مسیرهای متابولیکی ژن‌های برتر با استفاده از سایت Enrichr (<https://maayanlab.cloud/Enrichr/>) تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها:

ژن‌های دارای تفاوت بیان در نمونه‌های سالم و سرطانی

بررسی‌های کنترل کیفیت نمونه‌های افراد بیمار و سالم با نمودارهای Box plot و Heat map مورد ارزیابی قرار گرفتند. نمودار Box plot (شکل ۱-۸) یک روش استاندارد برای نمایش توزیع داده‌ها است که براساس شاخص‌های آماری کوچک‌ترین مقدار، چارک اول، میانه، چارک سوم و بزرگ‌ترین مقدار ترسیم می‌شود. با نگاه به نمودار مشخص می‌شود که نمونه‌های افراد سالم و بیمار تفاوت زیادی با هم نداشته و قابل بررسی هستند. با استفاده از نمودار Heat map (شکل ۱-۹) نیز مشخص می‌شود که نمونه‌ها و تکرارهای آن‌ها به هم شباهت دارند. در این نمودار به دلیل این‌که نمونه سالم همان بافت خوش‌خیم پروستات است، هم بیانی بین ژن‌های بافت‌های خوش‌خیم و بدخیم وجود دارد و بنابر این کلاسترهای بیشتری در نمودار مشاهده خواهد شد. در این نمودار هر چه خطوط رسم شده به یکدیگر نزدیک‌تر باشند، نشان دهنده شباهت بیش‌تر نمونه‌ها با یکدیگر است.

یافته‌ها نشان داد که نزدیک به ۵۵۵ ژن در بین نمونه‌های بیمار (بافت بدخیم پروستات) افزایش بیان و نزدیک به ۱۴۰۰ ژن نیز کاهش بیان دارند. نمودار آتشفشانی (Volcano) میزان ژن‌های دارای تفاوت بیان را در بین نمونه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد (شکل ۲). در جدول ۱ و ۲ ژن‌های تغییر بیان یافته برتر (ژن‌های Up و Down) مشخص شده‌اند.

نتایج تحلیل عملکردی ژن‌های دارای تفاوت بیان

نتایج بررسی فرایندهای بیولوژیکی ژن‌های دارای تفاوت بیان در بین بافت‌های خوش‌خیم و بدخیم نشان داد که ژن‌ها در فرایندهای بیولوژیکی همچون متابولیسم اینوزیتول فسفات، فرایندهای وابسته به G-protein، متابولیسم دارو، متابولیسم نیکوتین و رها سازی اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین نقش دارند (شکل ۳).

ایجاد شده و درمان را با مشکل مواجه کند. روش‌های پروفایلینگ از جمله تحلیل داده‌های ریزآرایه (Microarray) به منظور شناسایی ژن‌های دخیل در بیماری می‌تواند منجر به پیش‌گیری، تشخیص و درمان مناسب شود [۶]. روش‌های زیادی برای بررسی پروفایل بیانی ژن‌ها وجود دارد که یکی از مهم‌ترین آن‌ها که در این مطالعه نیز از آن استفاده شده است، روش ریزآرایه است. روش ریزآرایه یک ابزار قدرتمند جدید برای کشف ژن‌ها، بررسی ساختار و عملکردشان و همچنین کشف مسیرهای دخیل در بیماری است که می‌تواند در تشخیص، درک روند بیماری‌زایی و درمان کمک کننده باشد. در مطالعه حاضر شبکه تعاملات بین پروتئین‌ها نیز بررسی شده است. این شبکه از این نظر که نحوه عمل و سازوکار بیماری، اساس مولکولی و جزئیات بیولوژیک بیماری را روشن کرده و به پیش‌گیری، تشخیص، درمان و طراحی دارو کمک می‌کند، حائز اهمیت است [۷، ۸].

هدف از مطالعه حاضر کشف ژن‌های کلیدی، مسیرهای بیولوژیک و اهداف دارویی جدید با استفاده از رویکردهای بیوانفورماتیکی مبتنی بر تحلیل داده‌های ریزآرایه بود.

روش کار:

دستیابی به مجموعه داده‌ها و نمونه‌ها

با استفاده از پایگاه داده NCBI Gene Expression Omnibus (GEO) مجموعه داده‌های استفاده شده برای پژوهش حاضر (GSE55945) به دست آمد. نمونه‌ها از داده‌های ریزآرایه و تحلیل پروفایل بیانی بافت‌های افراد بیمار و سالم برای دو بافت خوش‌خیم و بدخیم پروستات حاصل شده‌اند.

بررسی بیوانفورماتیکی داده‌های خام نمونه‌ها

GSE55945 شامل ۱۳ نمونه از بافت سرطان پروستات (بافت Malignant یا بدخیم) و ۸ نمونه بافت سالم (بافت Benign یا خوش‌خیم) می‌باشد. به منظور بررسی و شناسایی ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونه‌های سالم و سرطانی از محیط برنامه نویسی R استفاده شد. مراحل پیش‌پردازش و نرمال‌سازی داده‌های بیوانفورماتیک در راستای افزایش کیفیت مطالعه با روش RMA در بسته Limma انجام شد. ژن‌های دارای تفاوت بیان با استفاده از دو شاخص $|\log_2\text{FoldChanges}| > 1$ و $\text{adjusted P-values} < 0.05$ مشخص شدند تا در ادامه تحلیل از آن‌ها استفاده شود.

تحلیل عملکردی و ترسیم شبکه پروتئینی برای

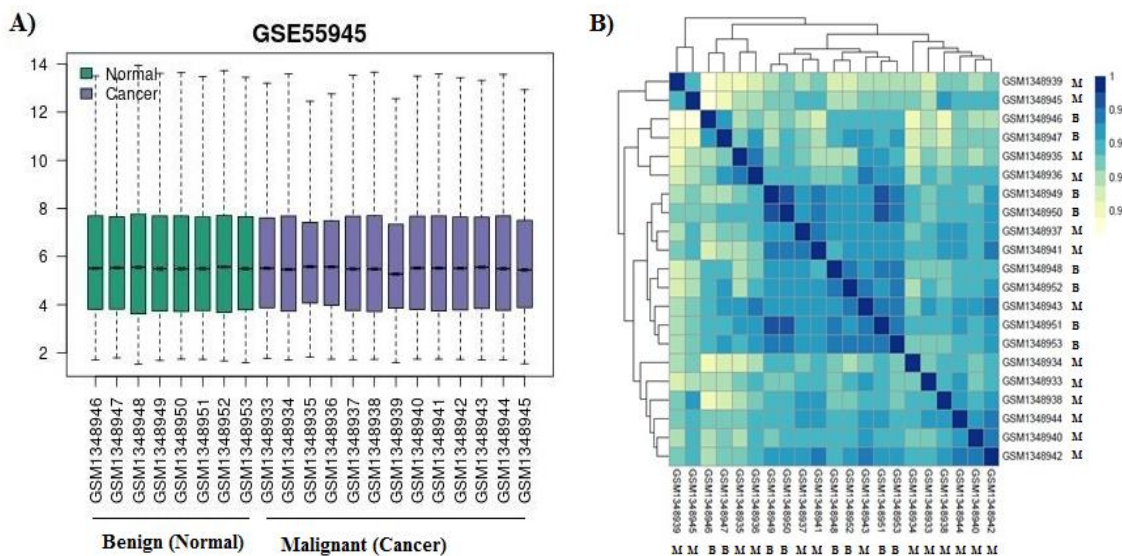
ژن‌های دارای تفاوت بیان

با استفاده از پایگاه داده String (<https://string-db.org>) شبکه ژنی ترسیم شد. سپس ژن‌های به‌دست آمده از سایت مذکور وارد

جدول ۳). درجه گر نشانگر درجه ارتباط یک گر با تمام گرهای دیگر در شبکه است. مرکزیت نزدیکی (Closeness Centrality) شاخصی است که نشان می‌دهد چقدر گر به گرهای دیگر شبکه نزدیک است. مرکزیت بینابینی به تعداد دفعاتی اشاره دارد که یک گر به عنوان کوتاه‌ترین پل بین دو گر دیگر عمل می‌کند. تمامی پارامترهای موجود در جدول ۳ توسط نرم افزار Cytoscape برای مشخص کردن ژن‌های کلیدی استفاده شدند.

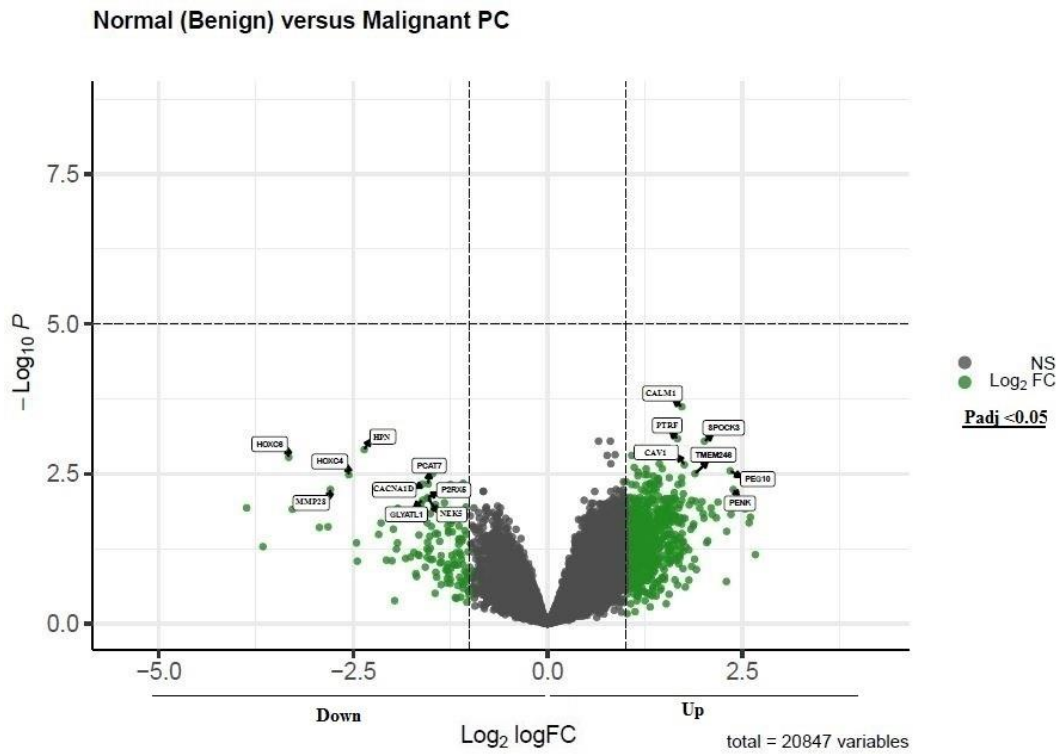
ترسیم و تحلیل شبکه پروتئین- پروتئین (PPI)

ژن‌های دارای تفاوت بیان بین نمونه‌های افراد سالم و بیمار که در مراحل اولیه مطالعه به دست آمدند به عنوان ورودی به پایگاه داده String معرفی شدند و سپس شبکه بهمکنش پروتئین- پروتئین به دست آمده به نرم افزار Cytoscape وارد شد. در ادامه با استفاده از این نرم افزار ژن‌های برتر از طریق تعیین پارامترهای درجه و مرکزیت بینابینی مشخص شد. بر این اساس نزدیک به هفت ژن به عنوان ژن کلیدی یا هاب انتخاب شدند (شکل ۴،



شکل (A-۱) نمودار Box plot مربوط به بافت خوش‌خیم (سالم) و بدخیم (پروستات) در افراد. در این نمودار عدم حضور داده‌های پرت نشان دهنده کیفیت نمودار است.

شکل (B-۱) نمودار Heat map مربوط به بافت خوش‌خیم (سالم) و بدخیم (پروستات) در افراد. Benign :B ، Malignant :M



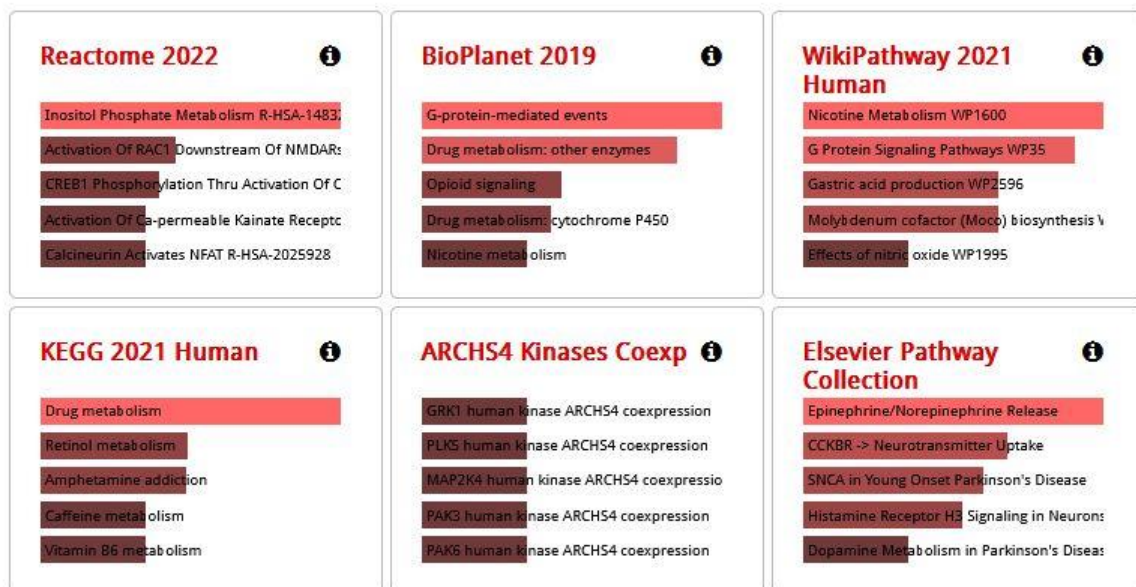
شکل ۲: نمودار آتشفشانی مربوط به ژن‌های دارای تفاوت بیان. نقاط آبی ژن‌های با کاهش بیان و نقاط قرمز ژن‌های با افزایش بیان را نشان می‌دهند. نقاط سیاه رنگ نشان دهنده ژن‌هایی هستند که تفاوت بیان خاصی را بر مبنای پارامتر \log_2 FoldChange ندارند.

جدول ۱: ۲۵ ژن برتر تغییر بیان یافته با افزایش بیان بالا (Up).

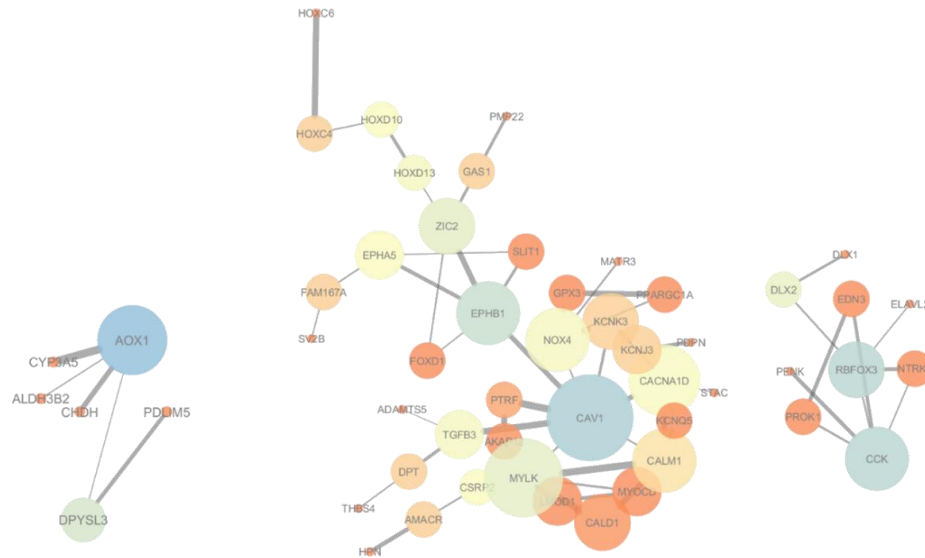
Gene. symbol	adj. p value	logFC
AOC1	0.070	2.67
LIX1	0.016	2.60
CYP3A5	0.020	2.59
SLC2A5	0.012	2.53
SLC2A5	0.019	2.51
PENK	0.005	2.38
KCNJ3	0.011	2.38
LINC00844	0.015	2.35
PEG10	0.002	2.34
SV2B	0.028	2.30
CD177	0.198	2.29
CALM1	0.017	2.20
HOXD13	0.009	2.19
TMEM35A	0.017	2.17
CAV1	0.015	2.11
LSAMP	0.011	2.10
CCK	0.041	2.05
CYP3A5	0.069	2.05
HOXD10	0.044	2.04
SPOCK3	0.000	2.01
MYLK	0.017	2.01
NDE1	0.014	2.00
AOX1	0.009	1.98
NRK	0.011	1.95

جدول ۲: ۲۵ ژن برتر تغییر بیان یافته با کاهش بیان پایین (Down).

Gene. symbol	adj. p value	logFC
FOXD1	0.128	-2.36
LOC283177	0.024	-2.41
KLK12	0.090	-2.44
CACNA1D	0.045	-2.45
PDLIM5	0.026	-2.48
TMEM45B	0.037	-2.49
KCNG3	0.062	-2.53
HOXC4	0.003	-2.55
SLC45A2	0.012	-2.57
KLK12	0.068	-2.57
SLIT1	0.009	-2.72
KLK12	0.064	-2.72
ACSM1	0.005	-2.76
MMP26	0.005	-2.79
MS4A8	0.024	-2.82
INSM1	0.024	-2.93
AMACR	0.008	-3.09
PCA3	0.012	-3.28
HOXC6	0.001	-3.32
DLX2	0.000	-3.35
AMACR	0.003	-3.63
CRISP3	0.052	-3.66
PRCAT47	0.011	-3.87
PCA3	0.007	-3.87
DLX1	0.000	-4.16



شکل ۳: تحلیل فرایندهای بیولوژیکی ژن‌های دارای تفاوت بیان در بین نمونه‌های سالم (بافت خوش‌خیم) و بیمار (بافت بدخیم) توسط پایگاه داده‌های مختلف.



شکل ۴: انتخاب ژن‌های کلیدی بر اساس پارامترهای درجه و مرکزیت بینایی در نرم افزار Cytoscape.

جدول ۳: ژن‌های کلیدی انتخاب شده بر اساس پارامترهای درجه و مرکزیت بینایی

Gene name	Betweenness Centrality	Closeness Centrality	Degree
CAV1	0.71036	0.425287	9
MYLK	0.283333	0.345794	8
CACNA1D	0.126927	0.330357	7
CALM1	0.70921	0.342593	6
NOX4	0.156156	0.324561	6
CCK	0.607143	0.666667	6
AOX1	0.9	0.833333	5

بحث:

سالم و سرطانی پروستات، ۳۹ مارکر بالقوه مرتبط با سرطان پروستات به دست آوردند [۱۰]. لی و همکاران نیز در سال ۲۰۱۷ یک مطالعه بیوانفورماتیکی مبتنی بر تحلیل شبکه‌های زیستی انجام دادند. در این مطالعه پروفایل بیان ژنی بین افراد سالم و افراد مبتلا به سرطان ریه بررسی شد. آن‌ها از تحلیل‌های تعامل پروتئین-پروتئین، مسیرهای بیولوژیک و تحلیل‌های مودول به منظور شناسایی ژن‌های هدف برای تشخیص و درمان سرطان ریه استفاده کردند. نتایج تحلیل پروفایل بیان ژنی نشان داد که ژن‌های MAOA, ICAM2, IL6, THBS2 و KIAA0101 ممکن است اهداف بالقوه‌ای برای تشخیص و درمان سرطان ریه باشند [۱۱].

Caveolin-1 (cav-1) یک جزء اصلی ساختاری کاونولا است که در هجوم‌های غشای پلاسمایی تخصصی بوده و در فرآیندهای سلولی متعدد مانند انتقال مولکولی، چسبندگی سلولی و انتقال

استفاده از تحلیل‌های بیوانفورماتیکی روی داده‌های ریزآرایه، اطلاعات با ارزشی در مورد میزان بیان ژن‌های مورد مطالعه از جمله انکوژن‌ها، مهارکننده‌های توموری، فاکتورهای رونویسی، میکروآران‌ها در انواع سرطان‌ها ارائه می‌دهد. با این حال، تشخیص ژن‌های هدف داروها از جمله انکوژن‌ها و ژن‌های مهارکننده تومور با استفاده از روش تجربی سنتی مشکل و زمان‌بر است [۹]. بدین منظور در مطالعه حاضر از تحلیل بیوانفورماتیکی برای پیش بینی ژن‌های کلیدی یا همان ژن‌های هدف در نمونه‌های سرطانی پروستات استفاده شد. نتایج نشان داد ژن‌های CAV1, MYLK, CACNA1D, CALM1, NOX4, CCK و AOX1 با بیشترین میزان تاثیرگذاری ژن‌های هدف برای پروستات هستند (جدول ۱).

فوجیتا و همکاران در یک مطالعه بر مبنای رویکرد بیوانفورماتیکی با استفاده از تحلیل داده‌های ریزآرایه و مقایسه آن در دو بافت

دارند. این نتایج ممکن است شواهدی برای ایجاد راهبردهای درمانی فردی ارائه دهد [۲۶]. بیماران سرطان پروستات پیشرفته میزان بالایی از گیرنده جفت شده با پروتئین G (GPCRs, G protein-coupled receptors) و لیگاند‌های GPCR را بیان می‌کنند که نشان می‌دهد سیستم GPCR در غده سرطانی فعال می‌شود و ممکن است به رشد تومور کمک کند [۲۷]. گیرنده جفت شده با پروتئین G اختصاصی پروستات (PSGR یا OR51E2) یکی از اعضای خانواده گیرنده‌های بویایی با بیان بسیار خاص در اپیتلیوم پروستات انسان است که در تنوپلازی داخل اپیتلیال پروستات و سرطان پروستات به شدت بیان می‌شود. این گیرنده اختصاصی پروستات از نظر عملکردی در تهاجم سلول‌های سرطانی پروستات نقش داشته و نقش بالقوه‌ای نیز در انتقال به سرطان متاستاتیک نشان می‌دهد [۲۸].

نتیجه‌گیری:

در فرایند درمان سرطان‌ها و از جمله سرطان پروستات ممکن است چالش‌های مختلفی از جمله مقاومت دارویی، سمیت دارویی و غیره علیه درمان موثر ظاهر شده و درمان بیماری را با مشکل مواجه کند. بنابراین کشف ژن‌های کلیدی، مسیرهای بیولوژیکی و اهداف دارویی جدید با استفاده از رویکردهای بیوانفورماتیکی می‌تواند راه کار نوینی برای درمان بیماری ارائه دهد. روش‌های پروفایلینگ از جمله تحلیل داده‌های ریزآرایه می‌تواند در شناسایی ژن‌های دخیل در بیماری که منجر به پیشگیری، تشخیص و درمان موثر می‌شود استفاده شوند. در این پژوهش نشان داده شد که ژن‌های کلیدی به‌دست آمده در سرطان پروستات به نوعی در مسیرهای مرتبط با نفوذ کلسیم و یا کانال‌های کلسیمی دخیل هستند. همچنین نتایج تحلیل‌های مرتبط با فرایندهای بیولوژیکی نشان داد که ژن‌های دارای تفاوت بیان در بیماری، اغلب در سازوکارهای متابولیسم دارو و فرایندهای مرتبط با G-protein‌ها دخالت دارند و با این فرایندها همبستگی مثبتی نشان می‌دهند.

ملاحظات اخلاقی:

تمام مراحل کار در این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی فسا با کد اخلاق به شماره IR.FUMS.REC.1402.126 تایید شده است.

تعارض منافع:

هیچ گونه تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

سیگنال دخیل است [۱۲]. مشاهدات اولیه که نشان داد سلول‌های سرطانی پروستات بیش از حد *cav-1* را بیان می‌کنند و همچنین *cav-1* با سرطان پروستات مرتبط است، منجر به انجام مطالعات اولیه آزمایشگاهی و بالینی گسترده در خصوص نقش *cav-1* در سرطان پروستات و سایر بدخیمی‌ها شده است [۱۳، ۱۴]. ژن *MYLK* زنجیره سبک میوزین کیناز وابسته به (MLCK) *Ca²⁺/Calmodulin* را کد می‌کند که زنجیره سبک تنظیمی برای شروع انقباض در سلول‌های عضله صاف را فسفریله می‌کند [۱۵]. در پژوهش‌های مختلف نشان داده شده است که ژن *MYLK* یا شکل RNA حلقوی آن در تعدادی از انواع سرطان نقش دارند [۱۶-۱۸]. یک مطالعه در سال ۲۰۲۰ بر مبنای رویکرد یادگیری ماشین نشان داد که این ژن به عنوان یک نشانگر جدید، توانایی خوبی در پیش بینی عود بیوشیمیایی سرطان پروستات دارد [۱۹]. سرطان پروستات اغلب با اختلال در سیگنال‌دهی گیرنده آندروژن درمان می‌شود. *CACNA1D* که کانال‌های یونی *Cav1.3* را کد می‌کند در سرطان پروستات تنظیم مثبتی دارد [۲۰]. همچنین در یک مطالعه دیگر عنوان شده است ژن *CACNA1D* با پیشرفت سرطان پروستات مرتبط است و ممکن است نقش مهمی در ورود یون کلسیم (Ca^{2+})، فعال‌سازی گیرنده آندروژن و رشد سلولی در سلول‌های سرطان پروستات داشته باشد [۲۱]. *CALM* یک پروتئین گیرنده یون کلسیم است که تعداد زیادی از فرآیندهای سیگنالینگ را وساطت می‌کند. در چندین مطالعه نشان داده شده است که میزان بیان ژن *CALM1* با انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله سرطان مثانه و پروستات مرتبط است [۲۲]. در مطالعات آزمایشگاهی جداگانه‌ای عنوان شده است که ژن‌های *CCK*، *NOX4* و *AOX1* در سرطان پروستات نقش دارند [۲۳-۲۵].

نتایج تحلیل فرایند‌های مولکولی از ژن‌های با بیان متفاوت نشان داد که این ژن‌ها در مسیرهای مهمی از جمله متابولیسم دارو و فرایندهای وابسته به G-protein دخیل هستند (شکل ۳). حساسیت پاسخ دارویی و پیش‌آگهی مربوط به سرطان پروستات در نژادهای مختلف متفاوت است، در حالی که سازوکار اصلی به ندرت شناخته شده است. در یک پژوهش، تحلیل جامعی از ترنسکریپتوم، اپی‌ژنوم و پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی (SNPs) برای بیماران سرطان پروستات شامل ۴۱۵ سفیدپوست، ۵۸ سیاه‌پوست و ۱۲ آسیایی از پایگاه داده TCGA برای بررسی تفاوت‌های متابولیسم دارو بین نژادها انجام شد. پژوهشگران دریافتند که سیاه‌پوستان و سفیدپوستان نسبت به آسیایی‌ها و سفیدپوستان نسبت به سیاه‌پوستان متابولیسم دارویی، مقاومت به درمان سیتوتوکسیک و مقاومت به درمان غدد درون‌ریز بیشتری

References:

- Chen R, Ren S, Yiu MK, Fai NC, Cheng WS, Ian LH, et al. Prostate cancer in Asia: a collaborative report. *Asian J Urol.* 2014; 1: 15-29.
- Drabovich AP, Saraon P, Drabovich M, Karakosta TD, Dimitromanolakis A, Hyndman ME, et al. Multi-omics biomarker pipeline reveals elevated levels of protein-glutamine gamma-glutamyltransferase 4 in seminal plasma of prostate cancer patients*[S]. *Mol Cell Proteom.* 2019; 18: 1807-23.
- Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eur Urol.* 2012; 61: 1079-92.
- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012: 1-11.
- Hessels D, Schalken JA. The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer. *Nat Rev Urol.* 2009; 6: 255-61.
- Guo T, Hou D, Yu D. Bioinformatics analysis of gene expression profile data to screen key genes involved in intracranial aneurysms. *Mol Med Rep.* 2019; 20: 4415-24.
- Strober LB. Quality of life and psychological well-being in the early stages of multiple sclerosis (MS): Importance of adopting a biopsychosocial model. *Disabil Health J.* 2018; 11: 555-61.
- Safari-Alighiarloo N, Taghizadeh M, Rezaei-Tavirani M, Goliaei B, Peyvandi AA. Protein-protein interaction networks (PPI) and complex diseases. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2014; 7: 17-31.
- Smith HA, McNeel DG. The SSX family of cancer-testis antigens as target proteins for tumor therapy. *Clin Dev Immunol.* 2010; 2010.
- Fujita K, Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol.* 2018; 25: 770-9.
- Li J, Yu H, Ma Y-F, Zhao M, Tang J. Identification of genes associated with lung cancer by bioinformatics analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21.
- Shaul PW, Anderson RG. Role of plasmalemmal caveolae in signal transduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1998; 275: L843-L51.
- Thompson T, Tahir S, Li L, Watanabe M, Naruishi K, Yang G, et al. The role of caveolin-1 in prostate cancer: clinical implications. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13: 6-11.
- Chen P, Zhang Y-l, Xue B, Xu G-y. Association of caveolin-1 expression with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2021; 10: 562774.
- Wallace SE, Regalado ES, Gong L, Janda AL, Guo D-c, Russo CF, et al. MYLK pathogenic variants aortic disease presentation, pregnancy risk, and characterization of pathogenic missense variants. *Genet Med.* 2019; 21: 144-51.
- Yang M, Zhang T, Zhang Y, Ma X, Han J, Zeng K, et al. MYLK4 promotes tumor progression through the activation of epidermal growth factor receptor signaling in osteosarcoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40: 1-15.
- Tan X, Chen M. MYLK and MYL9 expression in non-small cell lung cancer identified by bioinformatics analysis of public expression data. *Tumor Biol.* 2014; 35: 12189-200.
- Foroumadi R, Rashedi S, Asgarian S, Mardani M, Keykhaei M, Farrokhpour H, et al. Circular RNA MYLK as a prognostic biomarker in patients with cancers: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep.* 2022; 5: e1653.
- Qiao P, Zhang D, Zeng S, Wang Y, Wang B, Hu X. Using machine learning method to identify MYLK as a novel marker to predict biochemical recurrence in prostate cancer. *Biomark Med.* 2020; 15: 29-41.
- McKerr N, Mohd-Sarip A, Dorrian H, Breen C, A. James J, McQuaid S, et al. CACNA1D overexpression and voltage-gated calcium channels in prostate cancer during androgen deprivation. *Sci Rep.* 2023; 13: 4683.
- Chen R, Zeng X, Zhang R, Huang J, Kuang X, Yang J, et al., editors. Cav1. 3 channel $\alpha 1D$ protein is overexpressed and modulates androgen receptor transactivation in prostate cancers. *Urol Oncol: Semin Orig Investig;* 2014: Elsevier.
- Liu T, Han X, Zheng S, Liu Q, Tuerxun A, Zhang Q, et al. CALM1 promotes progression and dampens chemosensitivity to EGFR inhibitor in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2021; 21: 1-12.
- Sturzu A, Klose U, Sheikh S, Echner H, Kalbacher H, Deeg M, et al. The gastrin/cholecystokinin-B receptor on prostate cells—a novel target for bifunctional prostate cancer imaging. *Eur J Pharm Sci.* 2014; 52: 69-76.
- Sampson N, Brunner E, Weber A, Puhr M, Schäfer G, Szyndralewicz C, et al. Inhibition of Nox4-dependent ROS signaling attenuates prostate fibroblast activation and abrogates stromal-mediated protumorigenic interactions. *Int J Cancer.* 2018; 143: 383-95.
- Li W, Middha M, Bica M, Sjoberg DD, Vertosick E, Dahlin A, et al. Genome-wide scan identifies role for AOX1 in prostate cancer survival. *Eur Urol.* 2018; 74: 710-9.
- Liu Y, Zhou J-W, Liu C-D, Yang J-K, Liao D-Y, Liang Z-J, et al. Comprehensive signature analysis of drug metabolism differences in the White, Black and Asian prostate cancer patients. *Aging (Albany NY).* 2021; 13: 16316.
- Daaka Y. G proteins in cancer: the prostate cancer paradigm. *Sci STKE.* 2004; 2004: re2-re.
- Rodriguez M, Siwko S, Liu M. Prostate-specific G-protein coupled receptor, an emerging biomarker regulating inflammation and prostate cancer invasion. *Curr Mol Med.* 2016; 16: 526-32.

Bioinformatics study to determine key biomarkers in prostate cancer

Mohsen Safaei¹, Zahra Abpeikar¹, Ahmad Reza Farmani¹, Seyed Amin Kouhpayeh²,
Mohammad Hassan Jafari Najaf Abadi³, and Arash Goodarzi^{1*}

Received: 2023.12.09

Revised: 2024.01.16

Accepted: 2024.01.21

1. Department of Tissue Engineering, School of Advanced Technologies in Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

2. Department of Pharmacology, School of Medicine, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

3. Research Center for Health Technology Assessment and Medical Informatics, School of Public Health, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.21, No.3, Fall 2023

Abstract:

Pars J Med Sci 2023;21(3):50-58

Introduction:

The importance of effective treatment for prostate cancer cannot be ignored. Maintaining the quality of life of people with this common type of cancer is vital. Identifying new treatments through modern sciences such as bioinformatics is essential and provides the possibility of personalized medical programs tailored to individual needs. In addition, these advances can help develop preventive measures that can ultimately reduce the risk of developing this type of cancer.

Materials and Methods:

We downloaded the GSE55945 gene expression data set from NCBI-GEO and analyzed the differentially expressed genes (DEG). The role of genes in biological processes, and the enrichment pathways of genes in the Enrichr database are displayed by the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), Reactome, Bioplane, etc. Also, protein-protein (PPI) networks drawn and discussed.

Results:

A total of 7 hub or key genes, including CAV1, MYLK, CACNA1D, CALM1, NOX4, CCK, and AOX1, were identified. Analyzes related to molecular processes showed that most genes with differential expression are involved in the "mechanism of drug metabolism". Also, the results showed that the molecular function of most genes is related to "G-protein dependent", and "inositol phosphate metabolism" processes.

Conclusion:

DEGS, key genes and signaling pathways identified in this study may help to understand the molecular mechanisms of prostate cancer and provide possible targets diagnosing and treating this disease.

Keywords: Microarray, Bioinformatics, Cancer, Prostate, Biomarker

* Corresponding author Email: dvm.goodarzi86@yahoo.com