Түрүү булчирхайн хорт хавдрын дахих прогнозыг тодорхойлсон нь

Wei Liu[1], Ц.Билэгтсайхан[1], А.Шийрэвнямба[1]

[1]АШУҮИС, Эрдмийн сургууль, Эрүүл мэндийн судалгааны тэнхим
Цахим шуудан: shiirevnyamba@mnums.edu.mn, Утас: 94000269

Түлхүүр үг:

Түрүү булчирхай
Хорт хавдар
Ген
TARBP1

Товч утга:

Үндэслэл: Түрүү булчирхайн хорт хавдар нь дэлхий даяар ахимаг насны эрэгтэйчүүдийн дунд түгээмэл тохиолддог бөгөөд эмнэл зүйн хувьд оношилж, эмчлэхэд нилээн төвөгтэй хавдруудын нэг юм. Түрүү булчирхайн хорт хавдар нь олон эрсдэлт хүчин зүйлсээс шалтгаалж үүсэх бөгөөд олон генийн үйл ажиллагааны өөрчлөлт, харилцан үйлчлэлээс хамаарч үүсдэг талаар судалгаануудад тэмдэглэгдсэн байна. TARBP1 нь РНХ холбогч уураг бөгөөд зарим хавдрын үед их хэмжээгээр илэрдэг байна. **Зорилго:** Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтад нөлөөтэй нуклеотидын метаболизмтой холбоотой генийг тодорхойлох. **Арга, аргачлал:** Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас (TCGA-PRAD) мэдээллийн санг ашиглан нуклеотидын метаболизмтой холбоотой генүүдийг жинлэсэн генийн хамтын илэрхийллийн сүлжээний шинжилгээ (WGCNA)-аар тодорхойлов. Генийн ялгаатай экспрессийн шинжилгээгээр ач холбогдол бүхий генүүдийг тогтоов. Ялгаатай экспресслэгдсэн зарим генийг хавдрын эдэд иммуногистохими (IHC) шинжилгээгээр баталгаажуулав. **Үр дүн:** Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн сангаас 481 түрүү булчирхайн хорт хавдартай өвчтний мэдээлэл, 51 эрүүл эдийн мэдээллийн өгөгдөл судалгаанд хамрагдав. Түрүү булчирхайн хорт хавдрын эд болон эрүүл эдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай экспресслэгдсэн нуклеотидын метаболизмтой холбоотой 105 ген тодорхойлогдов ($P<0.001$). Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахих прогнозыг тодорхойлох 5 ген (RGS11, KAT2A, MXD3, TARBP1, WFIKKN1) тодорхойлогдов. TARBP1 нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд эрүүл эдтэй харьцуулахад их хэмжээгээр илэрч байна. **Дүгнэлт:** Түрүү булчирхайн хорт хавдарт нуклеотидын метаболизмтой холбоотой зарим генийн экспресс өөрчлөгдөж байгаагаас хавдрын дахих прогнозыг тодорхойлох 5 ген байна. TARBP1 нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд их хэмжээгээр экспресслэгдэж байна.

Үндэслэл: Олон улсад түрүү булчирхайн хорт хавдар нь олон улсын өндөр настнуудын дунд хамгийн их тохиолддог хорт хавдруудын нэг бөгөөд хорт хавдраас үүдэлтэй нас баралтын хоёр дахь шалтгаан юм.[1,2] Түрүү булчирхайн хорт хавдар нь олон эрсдэлт хүчин зүйлсээс шалтгаалж үүсдэг талаар судалгаануудад өгүүлсэн байдаг.[3] Түрүү булчирхайн хорт хавдар нь эмнэлзүйн хувьд гетероген шинж чанартай бөгөөд эсийн генетикийн өөрчлөлт нь хорт хавдар үүсгэхэд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг гэж үздэг. Хорт хавдрын эсийн генийн үйл ажиллагааны өөрчлөлтийн талаархи нарийвчилсан судалгаа нь эмчилгээний шинэ арга, техник бий болгоход чухал ач холбогдолтой.[4]

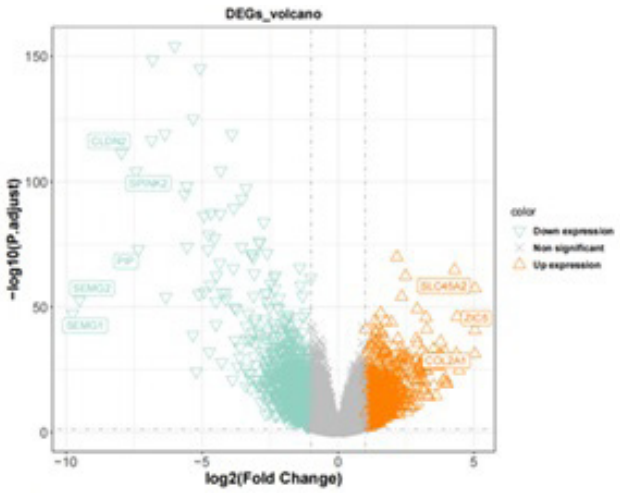
Олон улсад хавдрын судалгааг хөгжүүлэх зорилгоор хорт хавдрын геномын атлас (TCGA), GSE70769 зэрэг дундын мэдээллийн сангуудыг бий болгон хөгжүүлж байна. Эдгээр сангуудыг биоинформатикийн аргыг ашиглан судалгаа хийх явдал орчин үед их хөгжиж байна.[5,6] Мөн энэхүү судалгааны үр дүнгээ баталгаажуулах туршилт хийсэн судалгаануудыг ч ихээр хийж байна. Трансактивжуулалтын хариу урвалын РНХ холбогч уураг 1 (TARBP1) нь РНХ холбогч, тРНХ метилтрансферазын идэвхжил, РНХ-ийн интерференцийн зохицуулалт бүхий уургийг кодлох бөгөөд элэг болон уушгины хавдрын үед экспресс нь ихэсдэг болох нь судлагдсан байна.[7,8] Гэвч TARBP1 түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд хэрхэн тодорхойлогдож байгаа нь тодорхойгүй байна.

Зорилго: Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтад нөлөөтэй нуклеотидын метаболизмтой холбоотой генийг тодорхойлох.

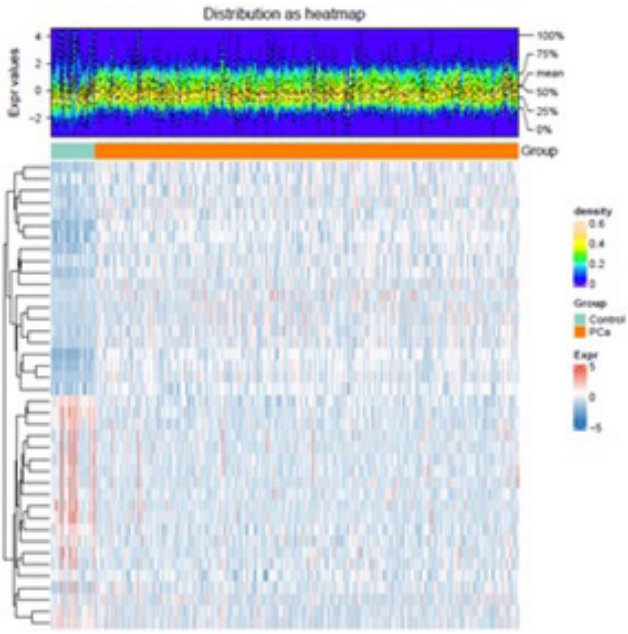
Арга, аргачлал: Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн сангийн өгөгдлөөс нуклеотидын метаболизмтой холбоотой генүүдийг жинлэсэн генийн хамтын илэрхийллийн сүлжээний шинжилгээгээр судлав. Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн сан нь хорт хавдрын геномын атлас ба эмнэлзүйн шинж хоорондын хамаарлыг судлах замаар хорт хавдрын фенотипийг генотиптэй харьцуулан судлахад чиглэсэн олон улсын судалгааны сангийн нэг хэсэг юм.[4] Энэхүү мэдээллийн санд түрүү булчирхайн хорт хавдартай өвчтөнүүдийн эмгэг судлалын шинжилгээгээр баталгаажуулсан үсэрхийлсэн болон in situ хорт хавдрын аль алиныг нь багтаасан байдаг. Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн санд мэс засал хийлгэсэн өвчтнүүдийн амьд үлдэх мэдээлэл, биохимийн дахилтгүй амьд үлдэх (BCRFS) хугацаа зэрэг шинжилгээний олон мэдээллүүд байдаг.

Жинлэсэн генийн хамтын илэрхийллийн сүлжээний шинжилгээ нь судлаачдад ген тус бүрийг тусад нь бус систем дэх бүх генүүдийн транскриптомын өргөн хүрээний хамаарлыг ойлгох боломжийг олгодог бүгдийг нэг дор шинжилдэг биоинформатикийн арга юм. Уургийн экспрессийг иммуногистохими (IHC) шинжилгээгээр баталгаажуулсан.

Үр дүн: Түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн сангаас 481 түрүү булчирхайн хорт хавдартай өвчтний мэдээлэл, 51 эрүүл эдийн мэдээлэл судалгаанд хамрагдав. Түрүү булчирхайн хорт хавдар болон эрүүл хяналтын эдийн хооронд ялгаатай экспресслэгдсэн генүүд тодорхойлогдсноос экспресс нь идэвхижсэн 867 ген, экспресс нь буурсан 1.398 ген тус тус байв (Зураг 1А, В). Эдгээр генүүдийн 105 нь нуклеотидын метаболизмтой холбоотой байсан бөгөөд хоёр бүлгийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий ялгаатай экспресслэгдсэн байв (P<0.001).

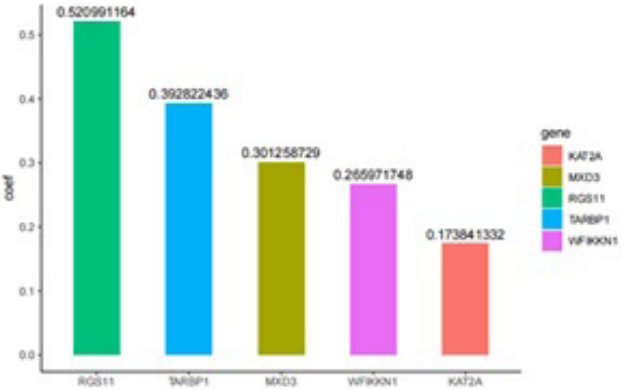


Зураг 1А. Ялгаатай экспресслэгдсэн генүүд.
Улбар шар өнгө экспресс нь идэвхижсэн генийг, ногоон өнгө экспресс нь буурсан генийг, саарал өнгө статистикийн ач холбогдолгүй генийг илэрхийлнэ.



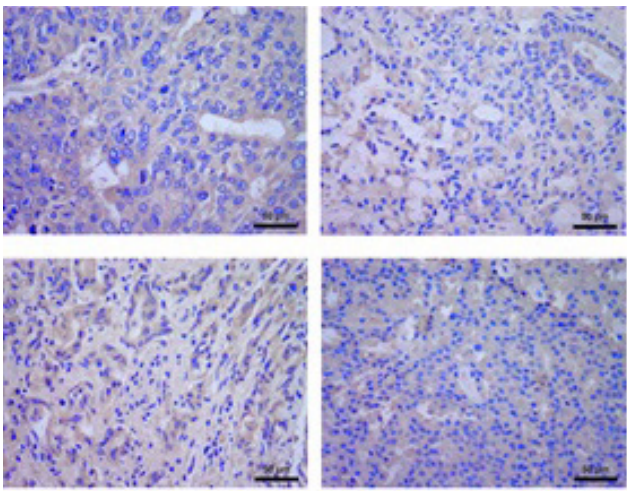
Зураг 1В. Ялгаатай экспресслэгдсэн генийн калориметрийн зураг.
NMRG оноо нь PCa дээжинд эрүүл хяналттай харьцуулахад мэдэгдэхүйц өндөр байсан (P<0.001).

Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтын прогнозыг тодорхойлох RGS11, KAT2A, MXD3, TARBP1, WFIKKN1 зэрэг 5 генийг тогтоов. Эдгээр генийн хорт хавдрын дахих эрсдлийн коэффициентүүдийг зураг 2-т харуулав (Зураг 2). Энэ коэффициент нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтын прогнозыг хэр үр дүнтэй таамаглаж байгааг илэрхийлнэ.



Зураг 2. Эрсдлийн коэффициентүүд: Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтыг тодорхойлох генүүдийн экспресс.

Түрүү булчирхайн хорт хавдрын биохимийн дахилтын прогнозыг тодорхойлох TARBP1 генийн уургийн экспрессийг судлахад TARBP1 нь эрүүл эдтэй харьцуулахад түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд их хэмжээгээр тодорхойлогдож байна (Зураг 3).



Зураг 3. Түрүү булчирхайн хавдрын эд.
Түрүү булчирхайн хавдрын эдэд эрүүл эдтэй харьцуулахад TARBP1 илүү их агуулагдаж байсан бөгөөд уураг нь эсийн бөөмд илүү их тодорхойлогдож байна.

Хэлцэмж: Хорт хавдар бол хүн төрөлхтөнд тулгардаг хамгийн төвөгтэй өвчний нэг юм.[9] Хорт хавдрын молекулын механизмыг судлах нь хавдрыг ялах хамгийн чухал ажлуудын нэг юм.[10] Түрүү булчирхайн хорт хавдар нь тус булчирхайн эсүүдээс үүсдэг бөгөөд оношилж, эмчлэхэд нэн төвөгтэй байдаг. Түрүү булчирхайн хорт хавдрыг ихэвчлэн түрүү булчирхайн өвөрмөц антиген (PSA), шулуун гэдэсний үзлэг (DRE) болон биопсийн шинжилгээ зэргээр оношлох бөгөөд хавдрын хожуу үедээ оношлогдох нь түгээмэл байдаг.[1,2] Иймд судалгаагаар нотлогдсон эрт илрүүлэлт, эмчилгээний менежмент нь үр дүнтэй оношлогоо, эмчилгээ шинэ хэлбэрийг бий болоход маш чухал юм. Орчин үеийн судалгаанууд нь хавдар ба генийн судалгаа, шинжилгээнд биоинформатикийн аргуудыг ашиглаж эмнэлзүйн ач холбогдол бүхий генийг илрүүлсээр байгаа бөгөөд генийн олон тооны өгөгдөлд дүн шинжилгээ хийх боломжийг өгсөөр байна.[4] Бид энэхүү судалгаандаа түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн санг ашиглан түрүү булчирхайн хорт хавдрын нуклеотидын метаболизмтой холбоотой генийг судаллаа. Хорт хавдрын геномын атлас нь 33 төрлийн хорт хавдрын 20000 гаруй анхдагч хорт хавдрын эд болон тэдгээртэй адил эрүүл эдийн мэдээллийг багтаасан олон улсын судалгаа шинжилгээний сан юм.[5] TCGA сангийн өгөгдлүүд нь хавдрын оношлогооны аргуудыг сайжруулж, эмчилгээний шинэ стандартыг боловсруулж, шинэ зорилтот эмчилгээг боловсруулахад туслах зорилготой болно.

Бид түрүү булчирхайн холбогдох мэдээллийг түрүү булчирхайн хорт хавдрын геномын атлас мэдээллийн сангаас татан авч, жинлэсэн генийн хамтын илэрхийллийн сүлжээний шинжилгээ биоинформатикийн аргыг ашиглан түрүү булчирхайн хорт хавдарт нуклеотидын метаболизмтой холбоотой 105 генийн экспресс өөрчлөгдөж байгааг тодорхойллоо. Мөн түүнчлэн тус хавдрын биохимийн дахих прогнозыг тодорхойлох RGS11, KAT2A, MXD3, TARBP1, WFIKKN1 генүүдийг тогтоолоо. Эдгээр таван генийн мэдээллүүд түрүү булчирхайн хорт хавдарт ховор судлагдсан байгаа нь энэхүү судалгааны шинэлэг тал болж байна. TARBP1 нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд их хэмжээгээр экспресслэгдэж байгаа нь энэхүү биоинформатикийн аргаар олж авсан үр дүнг баталсан үзүүлэлт болж байна. TARBP1-ийн экспрессийн түвшин нь хорт хавдартай эрэг хамааралтай бөгөөд энэ нь бусад хавдрын судалгааны үр дүнтэй нийцэж байна.[7,8,11,12] Түрүү булчирхайн хорт хавдартай өвчтөнүүдийн өвчний явц, эмчилгээг урьдчилан таамаглахын тулд эдгээр генийн мэдээллийг агуулсан урьдчилан таамаглах загваруудыг бий болгож хөгжүүлэхэд энэхүү судалгаа нь нэг үндэслэл болох юм. Эдгээр генүүдийн эмнэлзүйн ач холбогдлыг баталгаажуулж, түрүү булчирхайн хорт хавдар дах тэдний үүрэг, оролцоог тодорхой болгохын тулд цаашид судалгааг үргэлжлүүлэн хийх шаардлагатай байна.

Дүгнэлт: Түрүү булчирхайн хорт хавдарт нуклеотидын метаболизмтой холбоотой зарим генийн экспресс өөрчлөгдөж байгаагаас хавдрын дахих прогнозыг тодорхойлох 5 ген байна. TARBP1 нь түрүү булчирхайн хорт хавдрын эдэд их хэмжээгээр экспресслэгдэж байна.

Ном зүй:

1. *Culp, M.B., et al. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. Eur Urol. 2020. 77: 38.*
2. *Bergengren, O., et al. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. Eur Urol. 2023. 84: 191.)*
3. *Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho SM, Landolph J, Morrison H, et al. Human prostate cancer risk factors. Cancer. 2004;101(10 Suppl):2371-2490.*
4. *Giri, V.N., et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: Implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. Prostate. 2019. 79: 333.*
5. *The Cancer Genome Atlas (TCGA) database (https://gdc-portal.nci.nih.gov/).*
6. *Peng X, Chen Z, Farshidfar F, Xu X, Lorenzi PL, Wang Y, et al. Molecular Characterization and Clinical Relevance of Metabolic Expression Subtypes in Human Cancers. Cell Reports. 2018;23(1):255-69.e4.10.1016/j.celrep.2018.03.077.*
7. *Jingmei Ye, Jiani Wang, Li Tan, Shaojiang Yang, Lihua Xu, Xiaohong Wu, Huaifu Deng, Huo Tan. Expression of protein TARBP1 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. Int J Clin Exp Pathol. 2015;8(8):9089-9096*
8. *Jingmei Ye, Jiani Wang, Nana Zhang, Yu Liu, Li Tan and Lihua Xu. Expression of TARBP1 protein in human non-small-cell lung cancer and its prognostic significance. Oncology letters. 15: 7182-7190, 2018*
9. *Prashanth Rawla. Epidemiology of Prostate Cancer. World Journal of Oncology, Volume 10, Number 2, April 2019, pages 63-89*
10. *Christiana M Neophytou, Myrofora Panagi, Triantafyllos Stylianopoulos, Panagiotis Papageorgis. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. Cancers (Basel). 2021 Apr 23;13*
11. *Daniels SM and Gatignol A: The multiple functions of TRBP, at the hub of cell responses to viruses, stress and cancer. Microbiol Mol Biol Rev. 76: 652-666, 2012*
12. *Shi X, Zhang Y, Wang Y, Wang J, Gao Y, Wang R, et al. The tRNA Gm18 methyltransferase TARBP1 promotes hepatocellular carcinoma progression via metabolic reprogramming of glutamine. Cell Death & Differentiation. 2024;31(9):1219-34.*

A study to determine the prognosis of prostate cancer recurrence

Wei Liu[1], Bilegtsaikhan Ts[1], Shiirevnyamba A[1]

[1]Graduate School, Mongolian National University of Medical Sciences
E-mail: Shiirevnyamba@mnums.edu.mn, Tel: +976-94000269

Background: Prostate cancer is a common cancer in older men worldwide and is one of the most difficult cancers to diagnose and treat clinically. Prostate cancer is caused by multiple risk factors and has been shown to occur through the interaction and alteration of multiple genes. TARBP1 is an RNA-binding protein that is overexpressed in some tumors.
Aim: Identification of genes related to nucleotide metabolism that influence biochemical recurrence of prostate cancer
Materials and Methods: Genes related to nucleotide metabolism were identified using weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) from the Prostate Cancer Genome Atlas (TCGA-PRAD) database. Genes were identified using differential gene expression analysis. Some of the differentially expressed genes were confirmed by immunohistochemistry (IHC) analysis of tumor tissues.
Results: Data from 481 prostate cancer patients and 51 healthy tissue samples from the Prostate Cancer Genome Atlas database were analyzed. 105 genes related to nucleotide metabolism were identified that were statistically significantly differentially expressed between prostate cancer and healthy tissue ($P < 0.001$). Five genes (RGS11, KAT2A, MXD3, TARBP1, WFIKKN1) were identified as biomarkers for biochemical recurrence of prostate cancer. TARBP1 was significantly overexpressed in prostate cancer compared with healthy tissue.
Conclusion: In prostate cancer, the expression of some genes related to nucleotide metabolism is altered, and five genes have been identified that predict the biochemical recurrence of prostate cancer. TARBP1 is highly expressed in prostate cancer tissue.

Keywords: Prostate, Cancer, Gene, TARBP1