

利用生信分析探索基因 ASPN 在 PCa 诊断与治疗中的应用

胡余攀 王志刚^{通讯作者}

南昌大学抚州医学院 江西 抚州 344000

摘要：目的：通过生信技术寻找前列腺癌的关键基因，为临床诊断和治疗提供支持。方法：从基因表达数据库筛选数据，使用在线工具处理并通过韦恩图筛选高表达基因。利用 David 6.8 进行功能富集和通路分析，构建蛋白互作网络，并结合可视化工具进行处理。最后，借助癌症基因组图谱数据评估 ASPN 在前列腺癌病程中的作用。结果：筛选出的中枢基因中包含 2 个促癌基因和多个抑癌基因。GO 功能和 KEGG 分析显示，这些基因在前列腺癌中作用复杂，对不同病程影响各异。cBioPortal 分析表明，促癌基因高表达与患者较差的临床预后相关。结论：ASPN 在前列腺癌中具有重要临床意义，对病程影响显著，其发现为前列腺癌的诊断和治疗提供了新方向。

关键词：生信分析；前列腺癌；ASPN

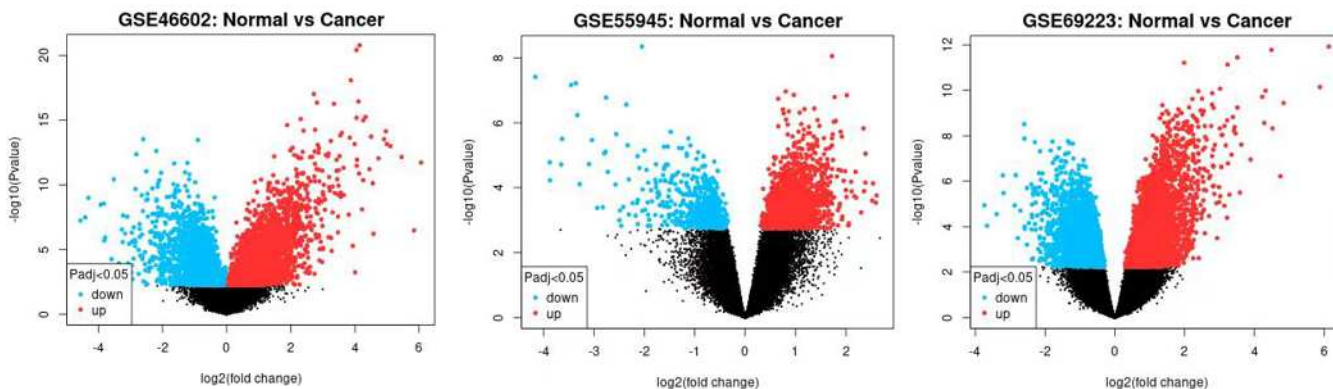


图 1 火山图

1 引言

国内外，PCa (prostatic carcinoma, 前列腺癌) 是中老年男群体中发病率前列的恶性肿瘤。2023 年，美国 PCa 发病率在男性占首位，死亡率仅次于肺癌^[1]。在中国，PCa 发病率及死亡率较欧美国家稍低，但逐年升高。大量研究证实，PCa 的发生与基因异常表达相关。

2 方法

2.1 在本研究中，我们从 GEO 数据库获取了三个基因表达数据集：GSE55945、GSE46602 和 GSE69223，以探索 PCa 与非 PCa 样本间的基因表达差异。使用 GEO2R 工具进行分析，并将结果以火山图展示 (图 1)，清晰显示了差异表达基因 (DEG) 的分布。根据筛选标准： $\log_2 FC > 1$ 且 $\text{adj. } P\text{-value} < 0.05$ ，从每个数据集中筛选出关键差异基因，并通过韦恩图 (图 2) 整合结果，确定了 PCa 的关键基因集。

2.2 利用 STRING 数据库，构建这些关键基因的 PPI (蛋白质-蛋白质相互作用网络)。利用 Cytoscape 软件进行可视化处理，按度数截止 2、节点分数截止 0.2、最大深度 100、k 分数 2 的标准，应用 MCODE 插件识别出最为核心的

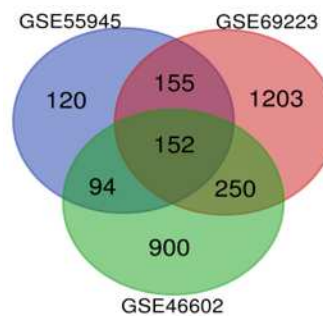


图 2 韦恩图

模块，即中枢基因。

2.3 我们使用了 DAVID 数据库，对中枢基因进行了 KEGG 和 GO 分析。

2.4 通过 Cytoscape 中的 BiNGO 插件，进行生物过程可视化分析，并利用 cBioPortal 在线工具绘制 Kaplan-Meier 生存曲线，评估高表达的关键基因对前列腺癌患者临床预后的影响。

3 结果

3.1 确定三个数据集中的 DEG 数量 (GSE55945 含 521 个，

GSE69223 含 1760 个, GSE46602 含 1396 个) 后, 使用韦恩图(图 2) 筛选出 152 个重叠基因, 其中 97 个为下调基因, 55 个为上调基因。

3.2 使用 Cytoscape 软件可视化 PPI (图 3), 筛出中枢基因(图 4)。通过 DAVID 分析, 发现这些中枢基因主要和通过影响 TGF-β (转化生长因子-β) 的活动、Caveola(细胞小凹)、Enzyme binding(酶结合) 功能相关。KEGG 分析显示, 这些基因在药物代谢(尤其是细胞色素 P450 途径) 和化学致癌途径中高度富集(图 5)。

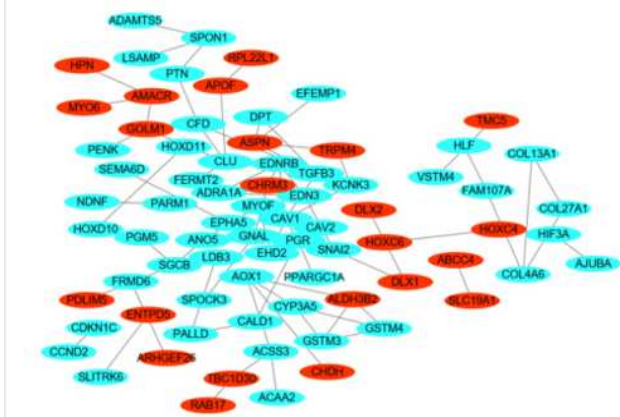


图 3 PPI 网络

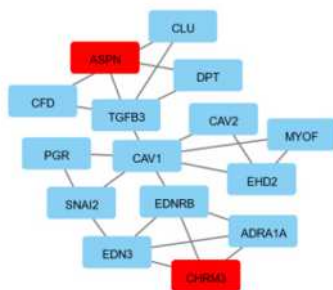


图 4 中枢基因

Term	Description	Count	P-value
GO	negative regulation of transforming growth factor beta receptor signalling pathway	4	4.14E-05
BP	vascular function	4	1.40E-04
	response to estrogen	3	9.0E-05
	caveola	4	3.40E-05
CC	platelet alpha granule lumen	3	0.0012653
	extracellular matrix	4	0.00288857
	enzyme binding	1	0.0042220
MF	protein heterodimerisation activity	4	0.0105916
	glutathione binding	3	0.0110252
KEGG	Drug metabolism - cytochrome P450	4	2.46E-04
	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	3	9.00E-04
	Chemical carcinogenesis	3	9.00E-04

图 5 中枢基因的功能和途径富

3.3 利用 UALCAN 平台分析癌症基因组图谱数据库中前列腺癌与正常前列腺组织的基因表达数据。结果显示, 上调基因 ASPN 在 PCa 组织中表达显著高于正常组织, 差异具有统计学意义(图 6)。抑癌基因 EDN3、CVA1、TGFβ3 等 13

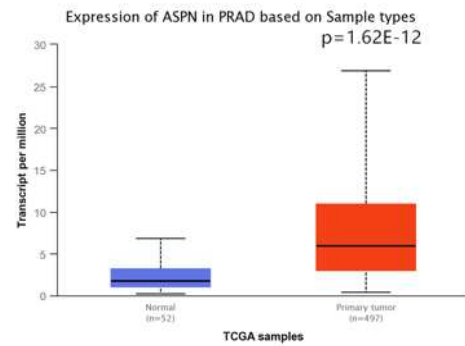


图 6 箱式图

个基因在 PCa 组织中表达显著降低, 差异同样具有统计学意义。

3.4 利用 cBioPortal 对中枢基因进行生存分析后, 伴 ASPN 表达的 PCa 患者, 其无病生存率明显下降(图 7)。

■ 对照组 ■ 实验组

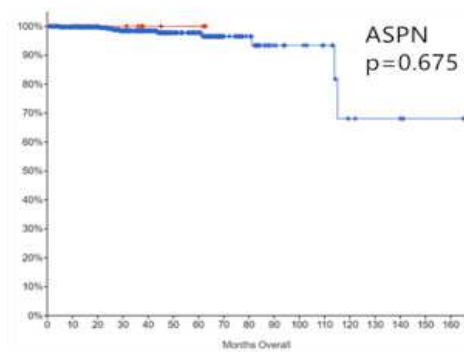


图 7-A 总体生存分析

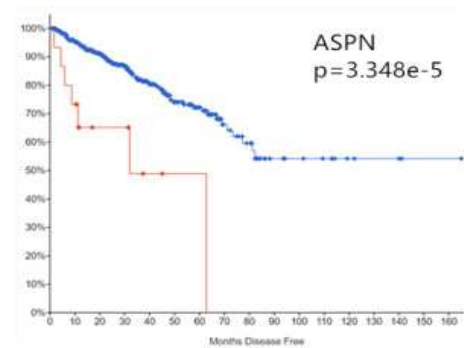


图 7-B 无病生存分析

4 讨论

4.1 15 个中枢基因主要集中在转化生长因子-β 信号通路、Caveola、ECM (Extracellular matrix, 细胞外基质) 和 Enzyme Binding (酶结合) 功能。KEGG 分析显示这些基因在药物代谢-细胞色素 P450 通路和化学致癌途径中高度富集。TGF-β 在肿瘤不同阶段的作用不同^[2]。Caveolin-1 与前列腺癌的分级、分期、转移和耐药性相关^[3]。转移性原位肿瘤的 ECM 结构和功能与低转移性皮下肿瘤的 ECM 存在

显著差异^[4]。细胞色素 P450 酶影响致癌物活化和抗癌药物代谢，从而影响癌症的发生和治疗效果^[5]。这些结果与我们的分析一致。

4.2 ASPN 在 PCa 发生发展中的作用机制

ASPN 基因编码一种软骨细胞外蛋白，该蛋白是富含亮氨酸的小蛋白多糖家族的成员^[6]。它能与 TGF- β 1 结合，可双向调节该因子的信号传导路径^[6]。TGF- β 信号通路的变化在癌症进展中起重要作用，同时 ASPN 在乳腺癌和胃癌中过表达，因此 ASPN 被视为潜在的肿瘤生物标志物^[7,8]。在前列腺基质细胞中，TGF- β 活性的丧失与前列腺癌 (PCa) 的发生有关^[9]。虽然 TGF- β 通常抑制肿瘤，但 ASPN 的存在会抑制 TGF- β 的作用，促进细胞增殖并减少凋亡^[10]。这与中枢基因的 GO 富集分析结果一致。研究发现 ASPN 表达水平与生化复发时间负相关，并与 PCa 的进展、格里森评分及临床分期相关^[11]。总的来说，ASPN 在 PCa 的发生和发展中具有重要意义。为临床诊治前列腺癌提供新的思路，可能为未来开发针对该疾病的创新疗法奠定一定的基础。

5 结论

本研究发现 15 个关键基因，其中 ASPN 上调表达，对 PCa 发展至关重要。这一基因的发现为早期诊断 PCa 提供了线索，并可能通过阻断相关通路来治疗 PCa。它们被视为诊断标志物和潜在治疗靶点，但要了解它们在 PCa 中具体作用，需进一步研究。

参考文献：

[1]Islami F, Baeker Bispo J, Lee H, et al. American Cancer Society's report on the status of cancer disparities in the United States, 2023. CA Cancer J Clin. 2023 Nov 14.

[2]Syed V. TGF- β Signaling in Cancer. J Cell Biochem. 2016 Jun;117(6):1279-87.

[3]Nassar ZD et al. Caveola-forming proteins and prostate cancer. Cancer Metastasis Rev. 2020

Jun;39(2):415-433.

[4]Penet MF et al. Structure and Function of a Prostate Cancer Dissemination-Permissive Extracellular Matrix. Clin Cancer Res. 2017 May1;23(9): 2245-2254.

[5]Rodriguez-Antona C et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. Oncogene. 2006 Mar 13;25(11):1679-91.

[6]B. Castellana et al. ASPN and GJB2 are implicated in the mechanisms of invasion of ductal breast carcinomas, J. Cancer 3 (2012) 175 - 183.

[7]H. Li et al. Cytoplasmic Asporin promotes cell migration by regulating TGF- β /Smad2/3 pathway and indicates a poor prognosis in col-orectal cancer, Cell Death Dis. 10 (2019)109.

[8]Bhowmick NA et al. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. Science. 2004; 303:848 - 851.

[9]Wikstrom P et al. (2001) Role of transforming growth factor-beta1 in prostate cancer. Microsc Res Tech52: 411 - 419.

[10]Rochette A et al. Asporin is a stromally expressed marker associated with prostate cancer progression. Br J Cancer. 2017Mar14; 116(6):775-784.

[11]Magnon C et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. Science. 2013 Jul 12;341(6142): 1236361.

作者简介：

胡余攀：（一作）（1992.12- ），男，汉族，江西省九江市，硕士，助教 / 主治，泌尿外科。

王志刚：（通讯作者）（1969.12- ），男，汉族，江西省抚州市，本科，副主任 / 副教授，普外科。