

乳腺癌患者糖酵解相关的高风险基因预后分析

肖燕¹, 肖懿洋², 张佳玉³, 邓志莹⁴, 张佳琪⁵, 李静^{1*}

¹青岛大学附属医院检验科, 山东 青岛

²青岛大学附属医院康复医学科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院血液科, 山东 青岛

⁴青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

⁵山东大学齐鲁医院德州医院输血科, 山东 德州

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月25日

摘要

目的: 利用生物信息学筛选乳腺癌糖酵解相关的高风险基因, 为乳腺癌寻找预后标志物或潜在治疗靶点。方法: 通过TCGA数据库, 下载乳腺肿瘤患者的转录组数据和临床数据, 利用GSEA和R4.0.3对该数据集进行基因富集及差异分析。将得到的差异性基因与临床数据合并, 构建糖酵解预后模型并进行模型验证。最后用GEPIA数据库对预测的显著差异的糖酵解基因做单基因生存分析, 并用GEO数据库中三阴性乳腺癌数据集进行验证。结果: 从TCGA数据库收集到乳腺肿瘤患者的转录组数据包括正常组织文件111个, 肿瘤组织文件1053个。富集分析筛选后得到正常组和肿瘤组差异基因256个, 其中显著差异的糖酵解基因5个, 其表达量与患者预后呈负相关, 与GEPIA单基因预后分析一致。GEO数据库三阴性乳腺癌数据集进行验证, 证实基因PGK1、SDC1、PGK1为乳腺癌的高风险基因。结论: 通过生物信息学分析发现糖酵解基因PGK1、SDC1、PGK1可能作为乳腺癌的预后指标, 为乳腺肿瘤特别是三阴性乳腺癌的诊断及治疗提供了新的方向。

关键词

乳腺肿瘤, 糖酵解, 生物信息学, 预后分析

Prognosis Analysis of Glycolysis Related High-Risk Genes in Patients with Breast Cancer

Yan Xiao¹, Yiyang Xiao², Jiayu Zhang³, Zhiying Deng⁴, Jiaqi Zhang⁵, Jing Li^{1*}

¹Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者 Email: qdjingl@163.com

文章引用: 肖燕, 肖懿洋, 张佳玉, 邓志莹, 张佳琪, 李静. 乳腺癌患者糖酵解相关的高风险基因预后分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11794-11803. DOI: 10.12677/acm.2023.1371653

³Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁴Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

⁵Department of Blood Transfusion, Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou Shandong

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

Abstract

Objective: Using bioinformatics to investigate high-risk genes of breast cancer (BC) glycolysis to find prognostic markers or potential therapeutic targets. **Methods:** The mRNA expression profiles and clinical information of patients with BC were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Glycolysis-related differential genes were obtained by Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) and R4.0.3, which be used to construct the prognosis model. We verified the accuracy of the model. Finally, we performed a single gene survival analysis using Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA), and we used the triple negative breast cancer (TNBC) dataset from the GEO database to verify the prognosis of high-risk genes. **Results:** Profiling of mRNA expression was carried out in samples of patients with TCGA BC (tumour = 1053, normal = 111). GSEA has been undertaken to get differential genes 256, among them, 5 genes were significantly different and they are a negative correlation with the prognosis of BC patients. Survival analysis of five genes was performed using the GEPIA database, and the results were consistent with the prediction. The TNBC dataset from GEO database verified that genes PGK1, SDC1 and PGK1 were high-risk genes for BC. **Conclusion:** Glycolytic genes PGK1, SDC1 and PGK1 may be used as prognostic indicators of breast tumors, which provides a new direction for the diagnosis and treatment of BC, especially TNBC.

Keywords

Breast Cancer, Glycolysis, Bioinformatics, Prognostic Analysis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一[1], 可根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)和人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)的表达水平分为不同亚型, 表达 ER、PR 和 HER-2 的患者预后好, 治疗上可选择干预激素产生的内分泌治疗药物及抑制 HER-2 的靶向药物等[2] [3] [4]; 而 ER、PR 和 HER-2 均为阴性的三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC), 对一些最有效的乳腺癌疗法不敏感, 且恶性程度高, 常发生于年轻女性, 缺乏有效的靶向治疗药物[5] [6], 因此迫切需要寻找新的治疗靶点。近年来, 肿瘤代谢逐渐成为研究的热点, 如肿瘤糖代谢、线粒体代谢, 谷氨酰胺、蛋氨酸代谢等, 其中以有关肿瘤糖代谢的研究最为广泛[7] [8] [9]。正常细胞的葡萄糖代谢包括糖酵解和三羧酸循环, 1 分子葡萄糖在糖酵解的整个糖代谢过程中, 仅净产生 2 分子 ATP, 正常细胞主要通过有氧呼吸获得能量, 在有氧氧化中, 1 分子的葡萄糖净生成 32 或者 38 分子 ATP, 但肿瘤细胞与正常细胞不同, 即使在有氧条件下, 肿瘤细胞仍然进行高无氧糖酵解, 因此抑制糖酵解具有抑制增殖和杀伤肿瘤细胞的作用[10] [11]。本研究拟通过生物信息学方法筛选乳腺癌糖酵解

相关的高风险基因，为进一步研究乳腺癌预后标志物选择和治疗新靶点提供参考。

2. 材料与方法

2.1. 转录组数据及临床数据的下载

通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库,检索收集乳腺癌肿瘤样本和正常样本的转录组数据及包含年龄、生存状态和肿瘤分期的临床数据,通过 R4.0.3 计算正常样本和肿瘤样本的数量,获取基因表达数据集文件及基因表型数据文件。

2.2. 基因富集分析

基因富集分析(gene-set enrichment analysis, GSEA)数据库中搜索下载糖酵解相关的基因集,将基因表达数据集文件、基因表型数据文件及基因集文件导入 GSEA 软件,进行基因富集分析,得到基因富集显著的基因集。

2.3. 筛选乳腺癌糖酵解基因

提取糖酵解基因集表达量,按照 $P < 0.05$,对筛选出的基因集在正常样品和肿瘤样品中进行差异分析,得到差异基因的表达量,其与 TCGA 数据库下载的临床数据合并,对基因表达数据和生存数据进行相关性分析,找到乳腺癌糖酵解相关的高风险基因。

2.4. 糖酵解预后模型构建

对筛选出的乳腺癌相关的糖酵解基因构建比例风险回归模型(proportional hazards model, 简称 COX 模型),计算出每个临床样本的风险值,以风险值的中位值为界,将高于中位值和低于中位值的病人分别划分为高、低风险两组,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,并通过 R 语言 Survival 程序包绘制出高低风险组的生存曲线图。

2.5. 模型验证

根据风险值,利用 R 程序包 SurvivalROC 绘制 ROC 曲线图,以评估预后模型的性能。通过单因素和多因素分析评估高风险基因的预后。

2.6. GEPIA 数据库单基因生存分析

利用基因表达谱数据动态分析(gene expression profiling interactive analysis, GEPIA)数据库,对筛选出的乳腺癌糖酵解高风险基因分别做单基因生存分析。

2.7. 高风险基因在三阴性乳腺癌中的预后分析

从基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO)下载三阴性乳腺癌数据集 GSE58812,对筛选出的 5 个高风险基因做预后分析

3. 结果

3.1. 转录组数据及临床数据的下载

从 TCGA 数据库下载乳腺癌正常样本和肿瘤样本转录组数据,下载到正常样本文件 111 个,肿瘤样本文件 1053 个。下载临床数据文件,获取每个临床样本患者的生存时间、生存状态(存活或死亡)等基本信息。

3.2. GSEA 分析结果

利用 GSEA 数据库, 检索到 5 个糖酵解相关的基因集, 分别为“BIOCARTA_GLYCOLYSIS_PATHWAY”、“HALLMARK_GLYCOLYSIS”、“KEGG_GLYCOLYSIS_GLUONEOGENESIS”、“REACTOME_GLYCOLYSIS”、“REACTOME_REGULATION_OF_GLYCOLYSIS_BY_FRUCTOSE_2_6_BISPHOSPHATE_METABOLISM”, 利用 GSEA 对这些基因集进行富集分析, 筛选出 $P < 0.05$ 的基因集 2 个“HALLMARK_GLYCOLYSIS” ($q = 0.0085, P = 0.005$)、“REACTOME_GLYCOLYSIS” ($q = 0.0134, P = 0.007$) (见图 1)。图中横坐标是根据表达信息与表型的关联进行排序的基因, 纵坐标是富集评分 (Enrichment Score, ES), HALLMARK_GLYCOLYSIS、REACTOME_GLYCOLYSIS 两个基因集下所有基因均在排序列表的顶部富集, 说明该基因集在乳腺肿瘤中是上调趋势。

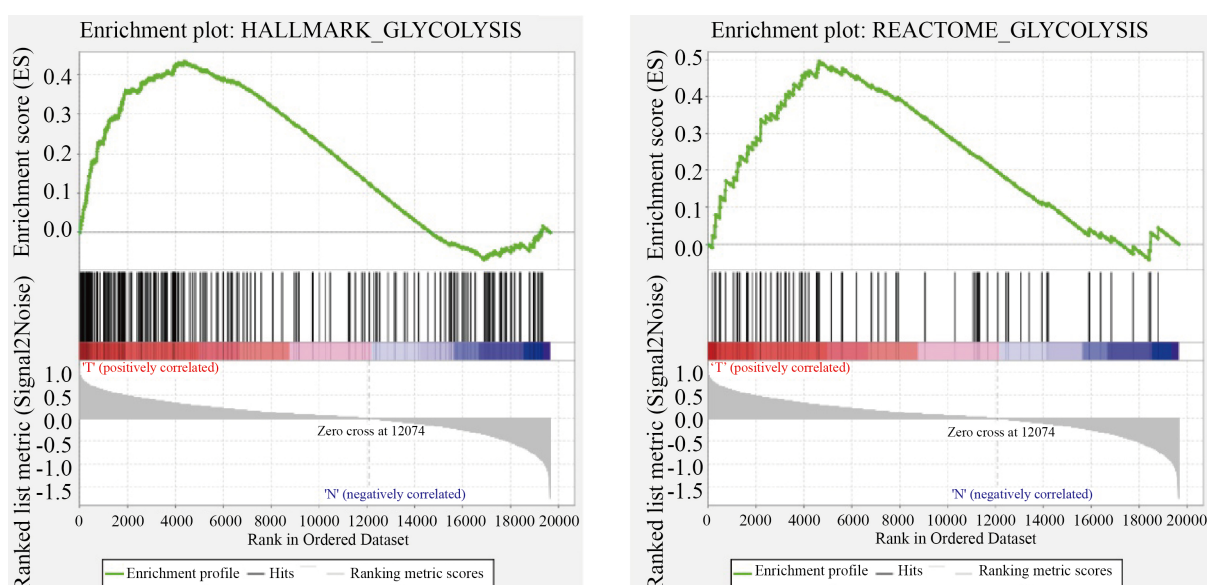


Figure 1. Enrichment of two gene sets with major variations between BC tissues and noncancerous tissues

图 1. 乳腺肿瘤组织和正常组织之间 2 个主要富集差异的基因集

3.3. 糖酵解相关基因结果

对通过 GSEA 富集分析筛选出的 2 个基因集, 在正常组织和肿瘤组织中进行差异分析, 得到两者差异表达的糖酵解基因 256 个。

3.4. 糖酵解预后模型构建

将差异表达的糖酵解基因和生存数据合并, 再得到乳腺肿瘤糖酵解相关基因预后模型, 该模型纳入基因为 PGK1、SDC1、NUP43、IL13RA1、CACNA1H (表 1)。Kaplan-Meier 生存分析结果(图 2)显示, 乳腺癌患者高风险组与低风险组生存差异显著($P < 0.05$)。

3.5. 模型验证

3.5.1. ROC 曲线图

根据风险值绘制 5 年 ROC 曲线(图 3), 曲线下方的面积被称为 AUC (Area under Curve), AUC 值越高, 也就是曲线下方面积越大, 说明模型预测病人生存准确率越高。本次利用生物信息学对乳腺癌转录

组数据分析，得到的 AUC = 0.72，预测准确率较高。

Table 1. High-risk genes associated with glycolysis in breast cancer

表 1. 乳腺癌糖酵解相关高风险基因

Gene	coef	HR
PGK1	0.0062101269858367	1.00622944980277
IL13RA1	0.00534879049213317	1.00536312081056
SDC1	0.00243920775418119	1.00244218504166
NUP43	0.0462435903904082	1.04732949928876
CACNA1H	0.0179558366012606	1.01811801184519

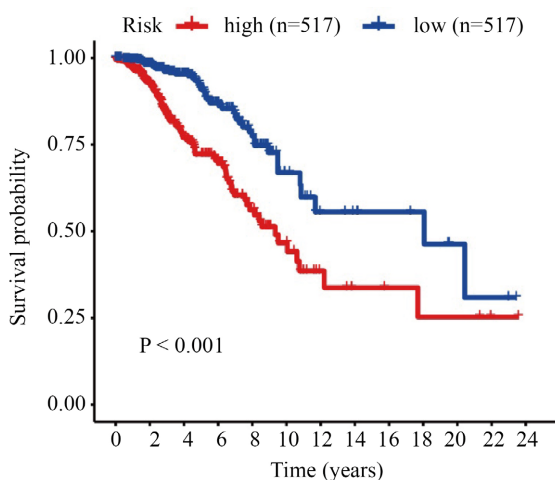


Figure 2. Survival analysis of high-risk and low-risk in breast cancer patients

图 2. 乳腺癌患者高风险组与低风险组生存分析

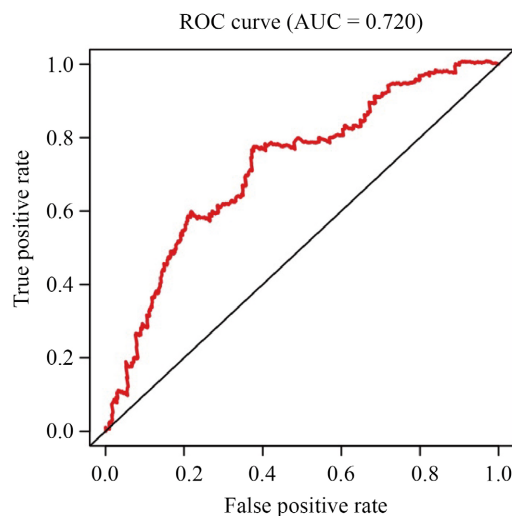


Figure 3. Time-dependence ROC curve according to the 5-year survival of the area under the AUC value

图 3. 根据 5 年生存曲线下面积的时间依赖性 ROC 曲线

3.5.2. 独立预后分析

我们将年龄(>60岁),分期(T、M、N)和风险评分定义为独立的预测指标,通过单因素和多因素分析显示,这些变量与患者生存相关($P < 0.05$),见图4。

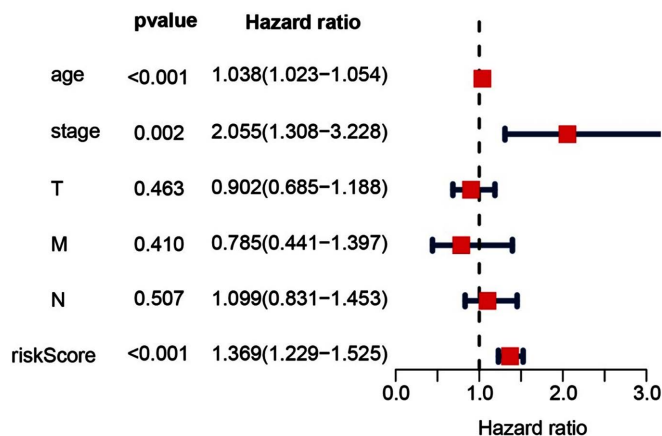


Figure 4. Forest plot of multivariate COX regression analysis

图4. 多因素 COX 回归分析的森林图

3.6. 单基因生存分析结果

采用 GEPIA 数据库对基因 PGK1、SDC1、NUP43、IL13RA1、CACNA1H 的表达水平对肿瘤患者总生存期(overall survival, OS)做的单基因生存曲线显示 5 个基因在乳腺癌中的表达水平平均与病人预后呈负相关(图5)。

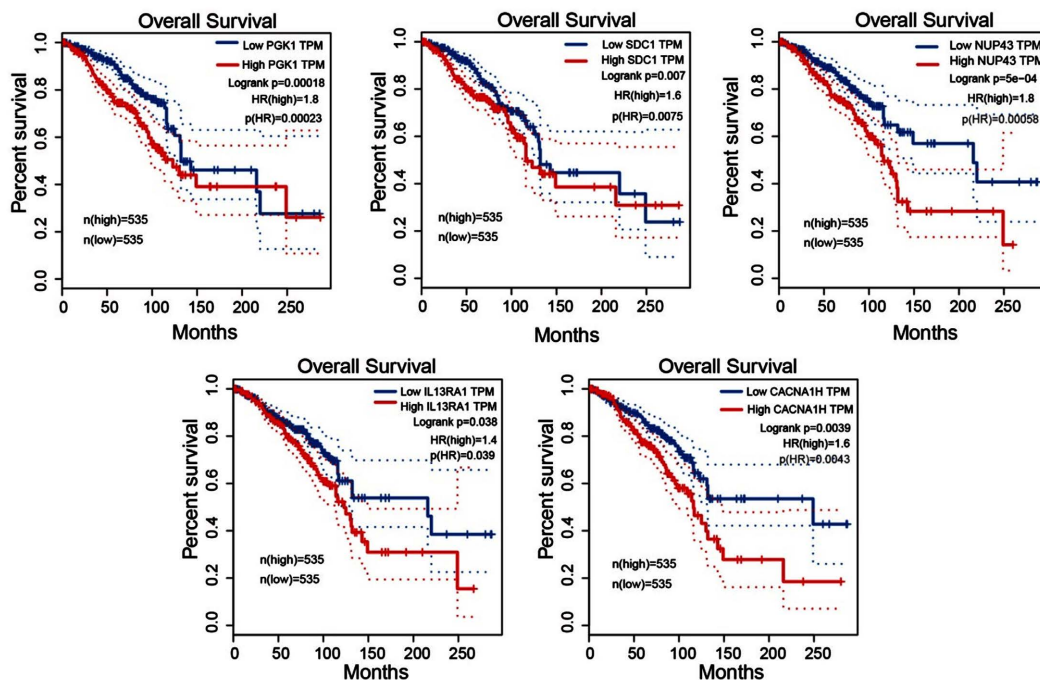


Figure 5. Single gene survival analysis

图5. 单基因生存曲线

3.7. 糖酵解高风险基因表达与 TNBC 患者预后的关系

根据 PGK1、SDC1、NUP43、IL13RA1、CACNA1H 基因表达情况，我们将 GSE58812 数据集分为高表达组和低表达组，结果显示(图 6)，PGK1、CACNA1H、SDC3 高表达组预后较差，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，且与 TCGA-BC 数据分析结果一致；而基因 NUP43、IL13RA1 的表达对三阴性乳腺癌患者的预后无显著影响($P > 0.05$)。

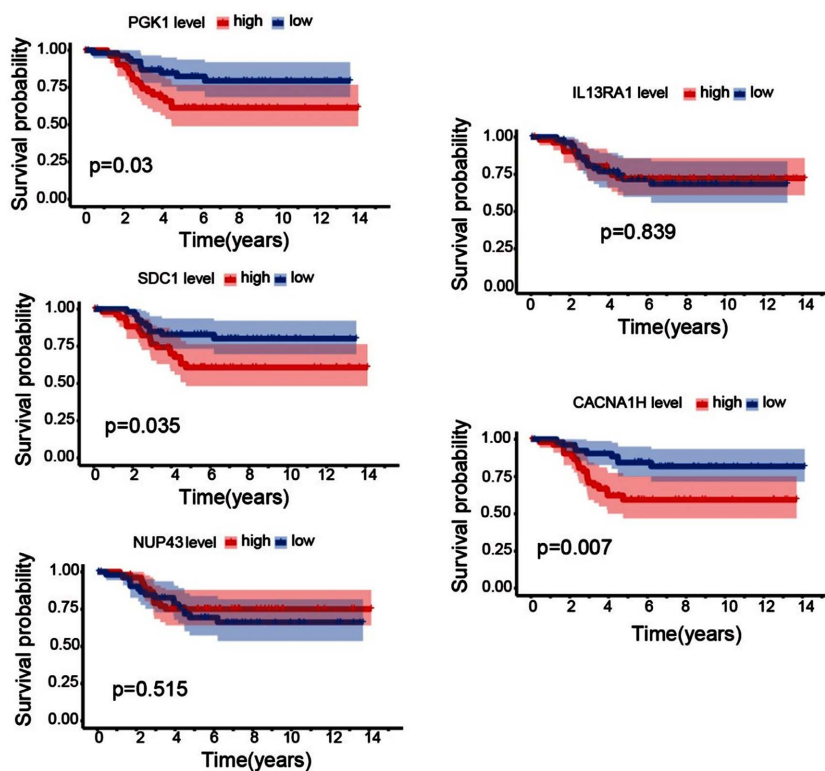


Figure 6. The correlation analysis of genes expression level and prognosis of triple negative breast cancer

图 6. 基因表达水平与三阴性乳腺癌预后相关性分析

4. 讨论

20 世纪 20 年代，德国诺贝尔奖获得者 Warburg 发现了肿瘤代谢特征，即肿瘤细胞即使在有氧条件下，依然依赖糖酵解供给能量而抑制线粒体能量代谢，这种现象称为“瓦博格效应”[12]。在这一代谢特征的启发下，许多关于的研究取得了很多成果[13]。有关研究发现，体外乳腺癌模型中存在糖酵解应激反应，在细胞分裂和死亡过程中，p53 基因参与其中，而它是通过癌细胞中的“有氧糖酵解”这一步骤来进行调节的，有氧糖酵解在其生长过程中发挥了非常重要的作用[14]。为进一步了解乳腺肿瘤中糖酵解相关基因表达，我们利用 TCGA 数据库对 111 个正常样本和 1053 个乳腺肿瘤样本进行了糖酵解相关基因的差异分析，发现 GSEA 富集分析中的两个基因集 HALLMARK_GLYCOLYSIS、REACTOME_GLYCOLYSIS 在乳腺肿瘤中呈上调趋势，说明在肿瘤组织中糖酵解活跃，符合“瓦博格效应”。ROC 曲线显示，用此糖酵解相关基因模型预测病人生存率准确性较高。进一步将筛选出的基因在 GEPIA 数据库做单基因预后分析，结果显示这 5 个基因表达与患者预后呈负相关，有统计学意义。说明 PGK1、SDC1、NUP43、IL13RA1、CACNA1H 为乳腺肿瘤高风险基因。最后我们用分析了 GEO 数据库中三阴性乳腺癌患者的上述 5 个基因

的表达和预后的相关性,进一步证实 PGK1、SDC1、IL13RA1 基因表达与 TNBC 患者预后成负相关。

磷酸甘油酸激酶(PGK)是糖酵解过程中催化 ATP 形成的主要酶,它的两种亚型 PGK1 和 PGK2 在人类中具有相似的结构和功能[15] [16]。PGK1 和丙酮酸激酶 M2 (PKM2)是癌细胞有氧糖酵解过程中控制 ATP 产生的两种酶[17] [18],缺氧条件下 PGK1 介导糖酵解为肿瘤细胞产生 ATP 也与各种肿瘤的发生发展显著相关[19]。因此,PGK1 是一个非常具有潜在应用价值的肿瘤治疗靶点。Syndecan1 (CD138)是 SDC1 基因编码的 Syndecan 家族四个成员中的第一个成员[20]。它由三个结构域组成,其中胞外结构域在细胞和基质的相互作用中起着关键作用,并作为趋化因子和生长因子的供受体,参与细胞增殖、迁移等功能[21]。多数研究认为 SDC1 在乳腺癌中高表达与乳腺癌的侵袭性和不良预后相关,抑制 SDC1 表达或功能可以治疗乳腺癌或延缓其进展[22] [23] [24] [25];这些研究结果均与本文中我们通过生物信息学方法得到的结果是一致的。CACNA1H 基因编码 T 型电压依赖钙通道 Cav3.2 孔洞的 $\alpha 1$ 亚基[26],Viet 等通过生物信息学分析发现口腔鳞癌患者的 CACNA1H 甲基化水平与患者 5 年生存率呈负相关[27],说明 CACNA1H 改变可能与肿瘤发展及预后相关,但其在乳腺肿瘤中的生物学作用未见研究报道。

Nup43 蛋白由 NUP43 基因编码,是 Nup106-107 复合体的稳定成分,位于有丝分裂的着丝点,调控有丝分裂进程和染色体分离[28]。IL-13R $\alpha 1$ 和 IL-13R $\alpha 2$ 是白介素 13 (IL-13)的两个结合受体链[29],IL-13R $\alpha 2$ 是研究广泛的细胞表面靶点之一,多项研究表明其在肿瘤组织中的表达水平高于正常组织,且与肿瘤不良预后相关[30] [31] [32]。但在本研究分析中发现 NUP43 和 IL13RA1 与乳腺肿瘤预后相关,与三阴性乳腺癌患者预后相关性不显著。考虑乳腺肿瘤具有异质性,NUP43 和 IL13RA1 基因表达可能与非三阴性乳腺癌患者预后相关性更大。

本研究通过一系列生物信息学方法,得到与乳腺癌糖酵解相关的包含 5 个高风险基因的预后模型,并通过 ROC 曲线和单因素及多因素分析对模型进行评估,其中 5 个乳腺肿瘤糖酵解相关高风险基因分别为 PGK1、SDC1、NUP43、IL13RA1、CACNA1H。目前有文献报道 PGK1、SDC1 基因与乳腺癌的预后呈负相关[33] [34],我们也做了单基因的生存分析,与其报道一致,说明我们研究方法的可信性。并且本研究进一步分析得出这些高风险基因中的 PGK1、SDC1、CACNA1H 的表达同样影响三阴性乳腺癌患者预后。因此,PGK1、SDC1、CACNA1H 或可作为乳腺癌特别是三阴性乳腺癌治疗药物开发的重要潜在靶点,或一种新的预后生物标志物,均有较大深入研究价值和前景。

参考文献

- [1] Sung, H., *et al.* (2019) Global Patterns in Excess Body Weight and the Associated Cancer Burden. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, 88-112.
- [2] Hagan, C.R. and Lange, C.A. (2014) Molecular Determinants of Context-Dependent Progesterone Receptor Action in Breast Cancer. *BMC Medicine*, 12, Article No. 32.
- [3] Daniel, A.R., *et al.* (2015) Progesterone Receptor-B Enhances Estrogen Responsiveness of Breast Cancer Cells via Scaffolding PELP1- and Estrogen Receptor-Containing Transcription Complexes. *Oncogene*, 34, 506-515. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.579>
- [4] Knutson, T.P. and Lange, C.A. (2014) Tracking Progesterone Receptor-Mediated Actions in Breast Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, 142, 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.11.010>
- [5] Chavez, K.J., Garimella, S.V. and Lipkowitz, S. (2010) Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: One Tool in the Search for Better Treatment of Triple Negative Breast Cancer. *Breast Disease*, 32, 35-48. <https://doi.org/10.3233/BD-2010-0307>
- [6] Anders, C.K. and Carey, L.A. (2009) Biology, Metastatic Patterns, and Treatment of Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 9, S73-S81. <https://doi.org/10.3816/CBC.2009.s.008>
- [7] Spinelli, J.B. and Haigis, M.C. (2018) The Multifaceted Contributions of Mitochondria to Cellular Metabolism. *Nature Cell Biology*, 20, 745-754. <https://doi.org/10.1038/s41556-018-0124-1>
- [8] Cluntun, A.A., Lukey, M.J., Cerione, R.A. and Locasale, J.W. (2017) Glutamine Metabolism in Cancer: Understanding

- the Heterogeneity. *Trends in Cancer*, **3**, 169-180. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2017.01.005>
- [9] DePeaux, K. and Delgoffe, G.M. (2021) Metabolic Barriers to Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **21**, 785-797. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00541-y>
- [10] Wang, X., *et al.* (2019) Adjudin Synergizes with Paclitaxel and Inhibits Cell Growth and Metastasis by Regulating the Sirtuin 3-Forkhead Box O3a Axis in Human Small-Cell Lung Cancer. *Thoracic Cancer*, **10**, 642-658. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12976>
- [11] Mao, L., *et al.* (2018) Berberine Decelerates Glucose Metabolism via Suppression of mTOR-Dependent HIF-1 α Protein Synthesis in Colon Cancer Cells. *Oncology Reports*, **39**, 2436-2442. <https://doi.org/10.3892/or.2018.6318>
- [12] Warburg, O. (1956) On the Origin of Cancer Cells. *Science*, **123**, 309-314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- [13] Guo, D., *et al.* (2022) Aerobic Glycolysis Promotes Tumor Immune Evasion by Hexokinase2-Mediated Phosphorylation of I κ B α . *Cell Metabolism*, **34**, 1312-1324.E6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2022.08.002>
- [14] Wu, C., *et al.* (2019) Integrative Analysis of DiseaseLand Omics Database for Disease Signatures and Treatments: A Bipolar Case Study. *Frontiers in Genetics*, **10**, Article 396. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00396>
- [15] McCarrey, J.R. and Thomas, K. (1987) Human Testis-Specific PGK Gene Lacks Introns and Possesses Characteristics of a Processed Gene. *Nature*, **326**, 501-505. <https://doi.org/10.1038/326501a0>
- [16] Chiarelli, L.R., *et al.* (2012) Molecular Insights on Pathogenic Effects of Mutations Causing Phosphoglycerate Kinase Deficiency. *PLOS ONE*, **7**, e32065. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032065>
- [17] Hu, H., *et al.* (2017) Acetylation of PGK1 Promotes Liver Cancer Cell Proliferation and Tumorigenesis. *Hepatology*, **65**, 515-528. <https://doi.org/10.1002/hep.28887>
- [18] Li, X., Zheng, Y. and Lu, Z. (2016) PGK1 Is a New Member of the Protein Kinome. *Cell Cycle*, **15**, 1803-1804. <https://doi.org/10.1080/15384101.2016.1179037>
- [19] Daly, E.B., Wind, T., Jiang, X.M., Sun, L. and Hogg, P.J. (2004) Secretion of Phosphoglycerate Kinase from Tumour Cells Is Controlled by Oxygen-Sensing Hydroxylases. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1691**, 17-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2003.11.004>
- [20] Piperigkou, Z., Mohr, B., Karamanos, N. and Gotte, M. (2016) Shed Proteoglycans in Tumor Stroma. *Cell and Tissue Research*, **365**, 643-655. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2452-4>
- [21] Palaiologou, M., Delladetsima, I. and Tiniakos, D. (2014) CD138 (Syndecan-1) Expression in Health and Disease. *Histology and Histopathology*, **29**, 177-189.
- [22] Gotte, M., *et al.* (2006) Predictive Value of Syndecan-1 Expression for the Response to Neoadjuvant Chemotherapy of Primary Breast Cancer. *Anticancer Research*, **26**, 621-627.
- [23] Ibrahim, S.A., *et al.* (2017) Syndecan-1 Is a Novel Molecular Marker for Triple Negative Inflammatory Breast Cancer and Modulates the Cancer Stem Cell Phenotype via the IL-6/STAT3, Notch and EGFR Signaling Pathways. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0621-z>
- [24] Baba, F., *et al.* (2006) Syndecan-1 and Syndecan-4 Are Overexpressed in an Estrogen Receptor-Negative, Highly Proliferative Breast Carcinoma Subtype. *Breast Cancer Research and Treatment*, **98**, 91-98. <https://doi.org/10.1007/s10549-005-9135-2>
- [25] Barbareschi, M., *et al.* (2003) High Syndecan-1 Expression in Breast Carcinoma Is Related to an Aggressive Phenotype and to Poorer Prognosis. *Cancer*, **98**, 474-483. <https://doi.org/10.1002/cncr.11515>
- [26] Scholl, U.I., Stolting, G. and Nelson-Williams, C. (2015) Recurrent Gain of Function Mutation in Calcium Channel CACNA1H Causes Early-Onset Hypertension with Primary Aldosteronism. *eLife*, **4**, e06315. <https://doi.org/10.7554/eLife.06315.019>
- [27] Viet, C.T., *et al.* (2021) The REASON Score: An Epigenetic and Clinicopathologic Score to Predict Risk of Poor Survival in Patients with Early Stage Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biomarker Research*, **9**, Article No. 42. <https://doi.org/10.1186/s40364-021-00292-x>
- [28] Liodice, I., *et al.* (2004) The Entire Nup107-160 Complex, Including Three New Members, Is Targeted as one Entity to Kinetochores in Mitosis. *Molecular Biology of the Cell*, **15**, 3005-3508. <https://doi.org/10.1091/mbc.e03-12-0878>
- [29] Wynn, T.A. (2003) IL-13 Effector Functions. *Annual Review of Immunology*, **21**, 425-456. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142>
- [30] Kioi, M., Seetharam, S. and Puri, R.K. (2008) Targeting IL-13R α 2-Positive Cancer with a Novel Recombinant Immunotoxin Composed of a Single-Chain Antibody and Mutated Pseudomonas Exotoxin. *Molecular Cancer Therapeutics*, **7**, 1579-1587. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-07-2131>
- [31] Han, J. and Puri, R.K. (2018) Analysis of the Cancer Genome Atlas (TCGA) Database Identifies an Inverse Relation-

-
- ship between Interleukin-13 Receptor $\alpha 1$ and $\alpha 2$ Gene Expression and Poor Prognosis and Drug Resistance in Subjects with Glioblastoma Multiforme. *Journal of Neuro-Oncology*, **136**, 463-474. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2680-9>
- [32] Zhou, W., *et al.* (2020) A Glycolysis-Related Gene Pairs Signature Predicts Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PeerJ*, **8**, e9944. <https://doi.org/10.7717/peerj.9944>
- [33] Jiang, F., Wu, C., Wang, M., Wei, K. and Wang, J. (2021) Identification of Novel Cell Glycolysis Related Gene Signature Predicting Survival in Patients with Breast Cancer. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 3986. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83628-9>
- [34] Zhang, X., *et al.* (2021) A Novel Glycolysis-Related Four-mRNA Signature for Predicting the Survival of Patients with Breast Cancer. *Frontiers in Genetics*, **12**, Article 606937. <https://doi.org/10.3389/fgene.2021.606937>