Sarcoidosis NEWS
A BIONEWS BRAND

Neue genetische Hinweise verbinden Sarkoidose mit Lungenkrebsrisiko

Studie findet 12 gemeinsame Gene, die mit Entzündungen, Fibrose und Wnt-Signalisierung verbunden sind

von Andrea Lobo, Doktorand | | 25. November 2025

Forscher haben 12 Gene identifiziert, die mit chronischen Entzündungen, Immundysregulation und Lungennarben verbunden sind, die sowohl über Sarkoidose als auch über Lungenkrebs zu teilen scheinen.

Diese Gene waren auch an den Wnt-Signalweg gebunden, ein System, das hilft, die Immunantwort und das Zellwachstum zu regulieren.
Basierend auf diesen Ergebnissen entstand das Diabetes-Medikament Metformin als potenzieller Wirkstoffkandidat für beide Erkrankungen. Dies "bietet eine innovative Strategie zur Neupositionierung von Medikamenten, die genetische Erkenntnisse mit Behandlungsmöglichkeiten überbrückt", schrieben die Forscher.

Die Ergebnisse wurden in der Studie „Genetische Überschneidung zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs: ein kombinierter in silico und in vitro Ansatz“ beschrieben, der *in* Hereditas veröffentlicht wurde.

Verständnis der Sarkoidose und ihrer möglichen Verbindung zu Lungenkrebs

Sarkoidose ist durch Entzündungen und die Bildung von Granulomen, kleinen Klumpen von Entzündungszellen, in verschiedenen Geweben und Organen gekennzeichnet. Es betrifft am häufigsten die Lunge, was zu Symptomen wie Kurzatmigkeit und Husten führt.

Mehrere Studien haben vorgeschlagen, dass Menschen mit Sarkoidose eine höhere Wahrscheinlichkeit haben können, Lungenkrebs zu entwickeln, möglicherweise aufgrund chronischer Entzündungen und Narben. Bildgebende Tests können es auch manchmal schwierig machen, Anzeichen von Sarkoidose-bedingten Granulomen von denen von primärem Lungenkrebs zu unterscheiden.

In dieser Studie haben Forscher in Indien versucht, Gene zu identifizieren, die bei Sarkoidose und Lungenkrebs häufig dysreguliert werden können, und zu untersuchen, was diese gemeinsamen Veränderungen klinisch bedeuten könnten.
Unter Verwendung einer großen Genaktivitätsdatenbank suchte das Team nach Genen, die bei Sarkoidose und im Lungenadenokarzinom, einer Art von Lungenkrebs, die häufig mit granulombedingten Lungenerkrankungen in Verbindung gebracht wird, differentiell aktiviert wurden.
Insgesamt fanden die Forscher 120 Gene mit unterschiedlicher Aktivität bei Sarkoidose im Vergleich zu gesunden Personen und 1.256 differentiell aktivierte Gene zwischen Tumor- und Nicht-Tumor-Regionen von Menschen mit Lungenadenokarzinom.

Insgesamt zeigten 12 Gene unterschiedliche Aktivitätsniveaus in beiden Bedingungen im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollproben.
Vier dieser Gene - *SALL4*, *WNT10A*, *RASAL1,* CAMK2B - waren signifikant aktiver, während sieben - GADD45B*,* KLF4*, OLR1, CSF3, WIF1, RAMP3 und* AGER - eine reduzierte Aktivität sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenadenokarzinomen im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollen zeigten. *PRKAG3* wurde bei Sarkoidose signifikant aktiviert, aber bei Lungenadenokarzinom unterdrückt.

Diese Ergebnisse unterstützen die Gründe für die Wiederverwendung von Medikamenten und die Entwicklung gezielter Therapien für Patienten mit überlappenden Krankheitsprofilen oder solche mit einem erhöhten Risiko für [Lungenkrebs] Progression durch Sarkoidose.
Weitere Analysen deuteten darauf hin, dass diese Gene mit dem Wnt-Signalweg verbunden sind, dessen Dysregulation mit abnormalen Immunantworten, Epithelzellproblemen und Fibrose (Narbenbildung) verbunden ist.

Diese Gene wurden auch in Epithelzellen angereichert, den Zellen, die Oberflächen im ganzen Körper auskleiden, einschließlich der Atemwege. Diese Zellen "tragen wesentlich zu Entzündungen, Fibrose und Gewebeumbau bei, was auf ihre Beteiligung an der Sarkoidose [Entwicklung] hindeutet, bei der diese Prozesse eine zentrale Rolle bei der Progression von Krankheiten spielen", schrieben die Forscher. "Ähnlich können Epithelzellen bei [Lungenkrebs] eine bösartige Transformation durchlaufen."

Auf der Suche nach Medikamenten, die auf die gemeinsamen Gene abzielen

Die Forscher arbeiteten dann daran, Therapien zu identifizieren, die auf die 12 gemeinsamen Gene abzielen könnten, die sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs vorkommen. Ihre Analyse wies auf Metformin hin, ein Medikament, das zur Kontrolle eines hohen Blutzuckerspiegels bei Menschen mit Typ-2-Diabetes zugelassen ist, als vielversprechendster Kandidat.
Es wurde festgestellt, dass Metformin mit PRKAG3, dem Protein, das durch das *PRKAG3* PRKAG3-Gen codiert ist, interagiert. Es ist auch bekannt, dass die Therapie den Wnt-Signalweg durch AMPK-abhängige und unabhängige Mechanismen beeinflusst. AMPK ist ein Enzym, das als zellulärer Energiesensor fungiert.

Studien in im Labor gewachsenen menschlichen Zellen zeigten, dass Metformin selektiv das Überleben von Zellen reduzierte, die von Lungenadenokarzinom und Gebärmutterhalskrebs stammen, während normale Lungenfibroblasten nur minimal betroffen waren.
Lungenfibroblasten sind Zellen, die helfen, Lungengewebe zu unterstützen und zu erhalten, obwohl sie auch zu Lungenfibrose beitragen können, wenn sie übermäßig aktiviert sind.

"Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Metformin eine selektive [zelluläre Toxizität] gegenüber Krebszellen aufweist und gleichzeitig für normale menschliche Zellen vergleichsweise ungiftig bleibt", schrieben die Forscher.

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Metformin die Koloniebildung in Lungenadenokarzinom und Gebärmutterhalskrebszellen reduziert. Die Koloniebildung ist ein Prozess, bei dem Zellen zu einem sichtbaren Cluster heranwachsen, der als Kolonie bezeichnet wird. Laut den Forschern bedeutet dies, dass die Verbindung eine langfristige Wirkung auf das Wachstum von Tumorzellen haben könnte.
"Diese Ergebnisse unterstützen die Gründe für die Wiederverwendung von Medikamenten und die Entwicklung gezielter Therapien für Patienten mit überlappenden Krankheitsprofilen oder solche mit erhöhtem Risiko für eine Progression von Lungenkrebs durch Sarkoidose", schrieben die Forscher.

Übersetzt für unsere Lesenden aus dem Englischen.
https://sarcoidosisnews.com/news/new-genetic-clues-connect-sarcoidosis-lung-cancer-risk/?mc_euid=158b40097d&utm_source=SAR&utm_campaign=33869d0d1c-Email_ENL_NON-US_SAR&utm_medium=email&utm_term=0_dfdc059c58-33869d0d1c-73183133, 01.12.2025

Der Originalartikel ist hier beigefügt, ebenfalls eine Übersetzung dafür.

Dasgupta *et al. Hereditas* (2025) 162:155
https://doi.org/10.1186/s41065-025-00503-7

Hereditas

RESEARCH Open Access

Genetic overlap between sarcoidosis and lung cancer: a combined in silico and in vitro approach

Sanjukta Dasgupta[1*], Moupiya Ghosh[2], Subhendu Chakrabarty[3,4], Gopal Chakrabarti[3] and Amlan Das[5]

Abstract

Sarcoidosis patients exhibit an elevated risk of developing lung cancer (LC), suggesting shared genetic and molecular mechanisms between these conditions. This study aimed to identify common differentially expressed genes (DEGs) in sarcoidosis and LC and to evaluate the therapeutic potential of a repurposable drug targeting these shared genes. Gene expression datasets (GSE157671 and GSE229253) were analyzed to identify overlapping DEGs, with validation performed using additional GEO datasets and the GEPIA tool. Functional enrichment and protein–protein interaction (PPI) analyses were conducted using Enrichr and STRING, while associated miRNAs and transcription factors were identified via miRNet. Twelve DEGs—*SALL4*, *WNT10A*, *RASAL1*, *CAMK2B*, *GADD45B*, *KLF4*, *OLR1*, *CSF3*, *WIF1*, *RAMP3*, *AGER*, and *PRKAG3*—were consistently dysregulated in both diseases. These genes were significantly associated with epithelial cell enrichment and the Wnt signaling pathway. Drug–gene interaction analysis using DGIdb prioritized metformin as a candidate drug targeting PRKAG3. Its structural integrity was confirmed via X-ray diffraction (XRD) and Rietveld refinement. In vitro validation using MTT assays revealed that metformin selectively reduced viability in A549 (adenocarcinoma human alveolar basal epithelial cells) and HeLa (a widely used epithelial cancer cell line), with minimal cytotoxicity in WI38 normal lung fibroblasts. Colony formation assays further demonstrated dose-dependent, long-term growth inhibition in cancer cells, corroborated by observable morphological alterations. Overall, this study highlights shared pathogenic signatures between sarcoidosis and LC and proposes metformin as a promising therapeutic candidate. These findings support the rationale for drug repurposing and the development of targeted therapies for patients with overlapping disease profiles or those at increased risk of LC progression from sarcoidosis.

Keywords Sarcoidosis, Lung cancer, Metformin, Differentially expressed genes, X-ray diffraction

*Correspondence:
Sanjukta Dasgupta
sd.bt@brainwareuniversity.ac.in
[1] Department of Biotechnology, Center for Multidisciplinary Research & Innovations, Brainware University, 398, Ramkrishnapur Rd, near Jagadighata Market, Barasat, Kolkat, West Bengal 700125, India
[2] Department of Basic Science and Humanities, Institute of Engineering and Management (IEM), Kolkata, University of Engineering and Management, Newtown, Kolkata, West Bengal 700160, India
[3] Department of Biotechnology and Dr. B.C. Guha Centre for Genetic Engineering and Biotechnology, University of Calcutta, Kolkata, West Bengal 700019, India
[4] Department of Microbiology, M.U.C Women´s College, Burdwan, West Bengal 713104, India
[5] Department of Microbiology, Royal School of Biosciences, The Assam Royal Global University, Assam 781035, India

© The Author(s) 2025. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Introduction

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease characterized by the formation of non-caseating granulomas in various organs, most commonly the lungs and lymph nodes. The etiology of sarcoidosis remains unclear, but it is believed to result from an exaggerated immune response to an unknown antigen. Clinical presentation varies widely, ranging from asymptomatic cases to severe, debilitating illnesses. The symptoms often include persistent dry cough, fatigue, weight loss, and dyspnea. Diagnosis of sarcoidosis is typically confirmed through clinical evaluation, radiological imaging studies (chest X-rays or high-resolution computed tomography), and histological examination of tissue biopsies showing granulomas without evidence of infection or malignancy [1]. Epidemiological studies have suggested that individuals with sarcoidosis have an increased risk of developing lung cancer (LC). This could be attributed to chronic inflammation and fibrosis caused by persistent granulomatous inflammation, potentially leading to malignant transformation [2]. Distinguishing between sarcoidosis-related nodules and primary LC can be often challenging, as both conditions exhibit similar radiological features, necessitating a thorough and careful differential diagnosis.

Several studies have reported a higher incidence of LC among patients with pulmonary sarcoidosis. For example, Bonifazi et al. [3] demonstrated a statistically significant increase in LC risk among sarcoidosis patients, suggesting a potential causal link between the two conditions. Similarly, a recent comprehensive literature review by reinforced the association between sarcoidosis and subsequent LC development [4]. However, findings remain inconsistent, notably, a population-based study found no significant association between the two diseases, underscoring the need for further large-scale, mechanistic studies to elucidate this relationship [5]. Overall, while growing evidence suggests an increased risk of LC in sarcoidosis patients, the underlying genetic mechanisms remain poorly understood. There is a clear knowledge gap regarding the shared genetic and molecular drivers that may contribute to both diseases. Immunosuppressive therapies commonly used in sarcoidosis, such as corticosteroids, may elevate cancer risk by impairing immune surveillance. Therefore, identifying not only the common genetic features but also therapeutic agents capable of targeting these shared molecules is crucial for advancing risk stratification and treatment strategies for patients affected by both conditions.

Recent advances in bioinformatics-based analyses have greatly improved our understanding of dysregulated genes, offering critical insights into the genetic underpinnings of complex pulmonary diseases [6–8]. Integrating large-scale transcriptomic datasets, such as those from the Gene Expression Omnibus (GEO), facilitates the identification of key molecular pathways driving the complex diseases, enabling targeted therapeutic strategies [9]. Advancements in computational biology have significantly accelerated drug discovery, particularly through bioinformatics-driven identification of potential therapeutic compounds that target overlapping molecular signatures between related conditions, such as sarcoidosis and LC. While, in silico approaches streamline the initial phases of drug discovery, experimental validation is essential to confirm efficacy and safety. X-ray diffraction (XRD) analysis, particularly when combined with Rietveld refinement, provides precise structural insights into drug candidates, ensuring their suitability for further development. Furthermore, evaluating drug effects across a range of cell lines—such as A549 (adenocarcinoma human alveolar basal epithelial cells), HeLa (a widely used epithelial cancer cell line), and WI38 (normal lung fibroblasts)—provides critical insights into the drug's selective cytotoxicity toward cancer versus normal cells. Such multi-layered validation bridges the gap between computational predictions and clinical applicability, reinforcing assurance in drug repurposing strategies for complex conditions like sarcoidosis-associated LC.

This study aims to identify dysregulated genes common to sarcoidosis and LC, investigate their functional and clinical relevance, and explore metformin as a potential therapeutic agent. By integrating bioinformatics, structural validation, and in vitro analysis, this report provides a comprehensive approach toward understanding shared molecular pathways and potential therapeutic interventions.

Materials and methods

Identification of the common differentially expressed genes (DEGs)

The data analyzed in this study were obtained from the publicly available NCBI-GEO database (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/). The keywords "sarcoidosis" and "lung cancer" were used to find relevant datasets (last accessed: May 5, 2024). The focus was specifically on studies that provided comprehensive gene expression data related to both sarcoidosis and LC. Since majority of the studies suggest a relationship between lung adenocarcinoma and granulomatous lung diseases [10–12], we selected lung adenocarcinoma as the representative subtype within the LC group to enable a more meaningful comparison with sarcoidosis. The overall study design is illustrated in Fig. 1.

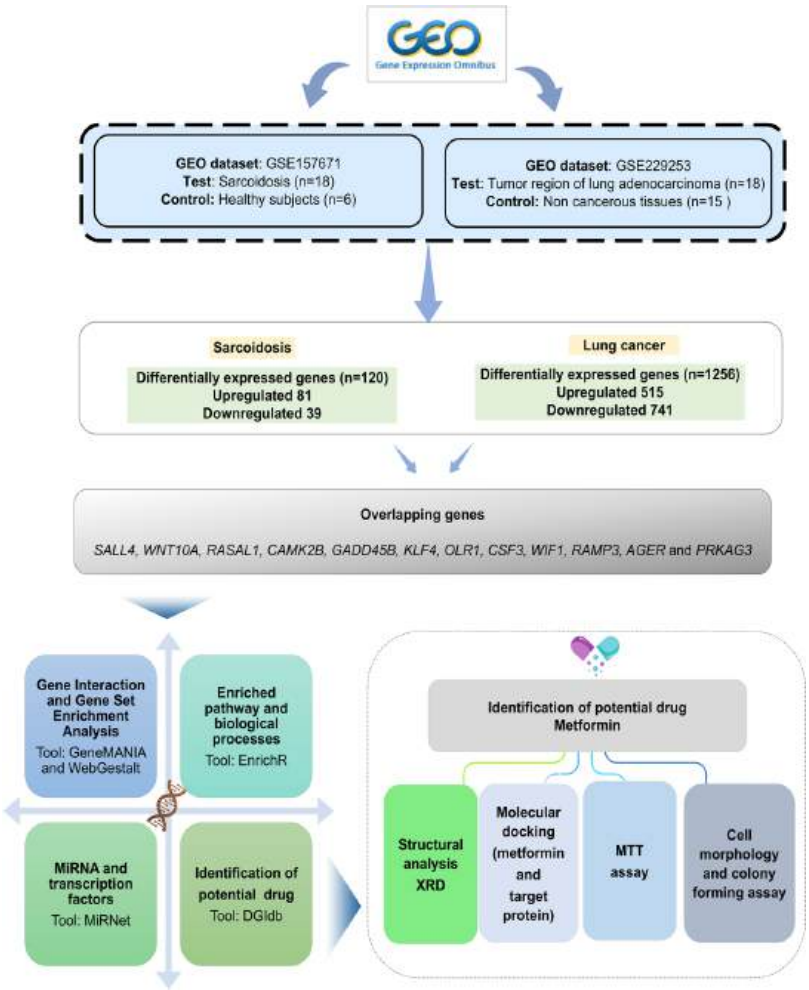

Fig. 1 Workflow of the study design

GSE157671 and GSE229253, which highlight altered gene expression profiles in sarcoidosis and lung adenocarcinoma, were selected for inclusion in this study. Ethics committee approval was not required because the study is based on open-source data. GSE157671 dataset includes micro-dissected lung granulomas from eighteen sarcoidosis, four tuberculosis, three coccidioidomycosis, and six healthy controls. Since the present study is focused on patients with sarcoidosis, only gene expression data from sarcoidosis patients and healthy controls were included in the analysis. The majority of sarcoidosis subjects were female and non-Hispanic whites. The baseline characteristics of the recruited subjects are shown in Table 1 [13, 14]. The GSE229253 dataset contains thirty-three lung tissue samples, including eighteen samples from the tumor region of lung adenocarcinoma and fifteen from tumor-adjacent lung. The data was analyzed using a high-throughput sequencing Illumina NovaSeq 6000 platform [15].

Screening of common DEGs

Data analysis was conducted using the GEO2R package. GEO2R utilizes GEOquery and limma for comparative gene expression analysis [16]. DEGs were selected based on the criteria of $|\log_2(\text{fold change})| > 1.75$, an adjusted p-value < 0.005, and a raw p-value < 0.0001 for both sarcoidosis and LC patients compared to their respective healthy controls. The common DEGs identified from both comparisons were used as the primary dataset in this study to explore shared molecular mechanisms and potential therapeutic targets.

Validation of altered DEGs

To further corroborate the findings, the expression of the common DEGs identified in the discovery datasets of sarcoidosis and LC was validated using independent datasets. In the case of sarcoidosis, three additional NCBI-GEO datasets were utilized for this purpose: GSE19314 [17, 18], GSE162712 [19], and GSE192829

Table 1 Baseline characteristics of the recruited subjects (GSE157671)

Variable	Sarcoidosis	Coccidiodomycosis	Tuberculosis
Number of cases	18	3	4
Granuloma origin			
Lymph node (mediastinal)	12	0	2
Lung	6	3	2
Sex, female, N (%)	66	33	50
Age, (mean, Sd)	52.8 ± 11.4	38.3 ± 16.5	58.3 ± 9.3
Race/ethnicity, N (%)			
Black or African American	11	0	0
White	62	100	100
Hispanic*	17	66	75
Other**	11	na	na

There is no significant age difference ($p = 0.1$). The majority of participants across all three granulomatous diseases were White. Among the sarcoidosis patients, 11% identified as Black or African American, while half of the Hispanic individuals also identified as White. **The"Other"category included Native American and Multiracial individuals

[20]. These datasets were carefully selected based on their relevance and robust sample size to ensure comprehensive validation across different cohorts. For LC, the expression patterns of the same set of common genes were validated using two well-established datasets, GSE18842 [21] and GSE103888 [22], which encompass diverse clinical samples of LC patients. To further reinforce the reliability of the gene expression findings, the GEPIA (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) tool was employed. This tool integrates TCGA and GTEx datasets, enabling cross-validation of gene expression in a large-scale setting and offering insights into differential expression patterns across various cancer types, including LC [23]. This multi-layered validation approach reinforces the reliability of the discovery-phase results by confirming the differential expression of the identified genes in both sarcoidosis and LC.

Survival analysis and TNM stage correlation in LC based on common DEGs

Kaplan–Meier Plotter (http://www.kmplot.com), which evaluates the prognostic relevance of 54,675 genes using data from 10,461 samples—including approximately 2,437 LC patients, was used in this study to assess the survival patterns associated with the query common genes. Survival information is sourced from major public databases, including GEO, EGA, and TCGA [24]. This tool applies Cox regression analysis to calculate overall hazard ratios (HRs) and determine the survival impact of each identified DEGs in LC.

To further explore the relationship between gene expression and tumor progression, GEPIA violin plots based on TCGA clinical annotations were used. It assesses the association between gene expression levels and tumor-node-metastasis (TNM) stages of LC. ANOVA was performed to evaluate statistical significance across different cancer stages, with corresponding F-values and *p*-values reported for each gene.

Gene and protein–protein interaction network

GeneMANIA (http://www.genemania.org), a user-friendly web interface, was employed to construct the gene network for the common genes between sarcoidosis and LC. This tool enables the analysis of co-expression and colocalization among the identified genes [25]. Additionally, the protein–protein interaction (PPI) network, which underscores the intricate web of interactions between the proteins, was constructed using the STRING web tool. This tool integrates diverse biological data sources to predict functional associations among proteins [26]. This network provides valuable insights into the complex interactions between proteins, offering a comprehensive perspective on their functional relationships.

Gene-miRNA interaction network and pathway analysis

MiRNet tool, an integrated platform designed to correlate the miRNAs with genes, was used to develop the miRNA–DEG interaction network. Interaction data from MiRNet were derived from miRTarBase v7.0, TarBase v7.0, and miRecords, which compile gene–miRNA associations. The most connected miRNAs with the common genes between sarcoidosis and LC were identified by analysing degree and betweenness centralities [27].

Enrichr (https://maayanlab.cloud/Enrichr/) was also employed to investigate the pathways associated with the common genes, identifying the most significantly enriched overlapping pathway between sarcoidosis and LC [28].

Enriched immune cells

Enriched immune cells associated with these DEGs were further identified using the Web-based Cell-type Specific Enrichment Analysis of Genes (WebCSEA) tool [29]. This platform utilizes comprehensive gene expression datasets to identify specific immune cell types that are significantly enriched with the input query genes (common DEG between sarcoidosis and LC). This analysis provides an insight into the immune landscape associated with the identified DEGs, offering evidence of the immunological mechanisms potentially underlying sarcoidosis and LC pathogenesis.

Prediction of structure of promising drug

To identify potential drugs that target common DEGs between sarcoidosis and LC, Drug Gene Interaction Database (DGIdb) was utilized. DGIdb is a comprehensive resource that includes over 14,144 drug-gene interactions, encompassing 2,611 human genes and 6,307 drugs. By entering the names of the commonly altered genes into the DGIdb interface, a list of potential drugs that interact with these specific genes can be generated [30]. This approach is crucial for identifying drugs that may modulate the activity of shared genes and thus possess therapeutic potential [31].

Structural and microstructural characterization of the drug by XRD

The structural properties of the selected drug, metformin, were characterized using X-ray powder diffraction (XRD). XRD patterns were obtained with a Bruker D8 Advance diffractometer (da Vinci model) operating at 40 kV and 40 mA, utilizing Ni-filtered CuKα radiation ($\lambda = 1.5418$ Å). Using a step size of 0.02° 2θ and a scan time of 5 s per step, the XRD pattern was captured in step scan mode within the scattering angle of 20°−80°2θ.

Rietveld refinement of XRD pattern

It is well established that analysis of the XRD pattern enables the identification of various structural and microstructural properties of a candidate drug, including crystallinity, phase composition, lattice parameters, and crystallite size. There are many reflections in the XRD pattern. The Rietveld refinement technique is an effective way to determine the lattice parameters, crystallite size, r.m.s. lattice strain, and other structural and microstructural properties of the crystalline phase that makes up the drug.

Based on the structural data that was provided for the separately recognized phase that was present in the metformin from their corresponding ICSD/COD files, an XRD pattern (Ic) was simulated using the Rietveld software MAUD 2.7. After refining a number of phase structural and microstructural parameters as well as certain provided instrumental parameters, the simulated XRD pattern was then matched with the acquired experimental pattern (Io) [32, 33]. The degree 5 polynomial was employed to fit the background intensity. The"goodness of fit"(GoF), which is the ratio of expected residual error (Rexp) to weighted residual error (Rwp) and can be stated as GoF = Rexp/Rwp, was used to track the fitting process as it approached unity. An excellent fitting quality is indicated by a GoF value that is near to unity. The GoF values for metformin in the current investigation is 1.26, indicating a good fit for the XRD pattern.

Cell viability assay

The effect of metformin on the viability of the A549 cell line (derived from adenocarcinoma human alveolar basal epithelial cells), HeLa cells (a well-known epithelial cancer cell line), and human normal lung fibroblast WI38 cells was tested using the MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]−2,5-diphenyltetrazolium bromide) assay. Cells were cultured in 96-well culture plate (10^4 cells per well) in DMEM medium supplied with 5% CO2 under humidified conditions. Then cells were treated with different concentrations of metformin (0–400 μg/ml) for 48 h. MTT (5 mg/mL) was dissolved in PBS, added to each well (20 μL), and incubated until purple precipitate was visible. The precipitate was dissolved in 100 μL of Triton-X and absorbance was measured on an ELISA reader (MultiskanEX, Lab systems, Helsinki, Finland) at a test wavelength of 570 nm and a reference wavelength of 650 nm.

Cultured A549, HeLa, and WI38 cells were treated with metformin (0, 200, and 400 μg/ml) for 48 h, and morphological changes were observed using an Olympus CKX41 inverted microscope. Cell rounding and detachment were noted in A549 and HeLa cells at higher doses, while WI38 cells exhibited greater resistance.

Colony formation assay

Cultured A549 and HeLa cells (1×10^4 cells/ml initially seeded) were treated with varying concentrations of metformin (0–400 μg/ml) for 48 h. After replacing the media, cells from each set were trypsinized into single-cell suspension, and an equal number of cells (1×10^3cells/ml) were seeded in 35 mm-Petri plates. The cells were then allowed further to grow for seven days. The viable colonies formed after incubation were stained with crystal violet. After staining and capturing image of the plates, the stain was dissolved in 10% acetic acid, and absorbance was taken at 600 nm using Multiskan EX plate reader, Lab systems, Helsinki, Finland.

Results

Identification of DEGs in sarcoidosis and LC compared to controls

Following the analysis of raw data, it was found that sarcoidosis patients exhibited 81 upregulated and 39 downregulated genes compared to the controls. In LC patients, 515 genes were elevated and 741 were decreased relative to controls. A Variable Importance in Projection (VIP) plot was generated for the altered genes to evaluate their contribution to the overall variance in the dataset. VIP scores reflect the relative importance of each feature, with higher values indicating greater relevance in

distinguishing between disease and control groups [34, 35]. Similarly, mean–variance and mean dispersion plots were generated to visualize the distribution and variability of gene expression, ensuring that only high-confidence DEGs were selected based on the defined cut-off criteria. VIP, mean–variance, and mean dispersion plot of the altered genes in both sarcoidosis and LC as compared to their respective controls are shown in Supplementary Fig. 1.

Common DEGs between sarcoidosis and LC

A comparative analysis of 120 DEGs identified in sarcoidosis and 1,256 DEGs in LC revealed twelve genes (*SALL4*, *WNT10A*, *RASAL1*, *CAMK2B*, *GADD45B*, *KLF4*, *OLR1*, *CSF3*, *WIF1*, *RAMP3*, *AGER*, and *PRKAG3*) that were commonly altered in both diseases compared to their respective controls. Supplementary Tables 1 and 2 provide details on the common significantly altered genetic signatures in both diseases. The fold change and corresponding false discovery rate (FDR) values for each DEG are presented in Supplementary Table 1 and 2.

Among the twelve common DEGs, *SALL4, WNT10A, RASAL1, CAMK2B* were significantly upregulated while *GADD45B, KLF4, OLR1, CSF3, WIF1, RAMP3* and *AGER* downregulated in both sarcoidosis and LC as compared to the controls. Additionally, *PRKAG3* was notably upregulated in sarcoidosis but decreased in LC patients. The common DEGs comprise 0.87% of the total 1376 DEGs.

Validation of overlapping genes

The expression of the twelve overlapping genes was validated in both sarcoidosis and LC datasets to ascertain their consistency and relevance across both conditions, ensuring that the identified genes represent robust molecular signatures shared between the two diseases. The sarcoidosis datasets (GSE19314, GSE162712, and GSE192829) and LC datasets (GSE18842 and GSE103888) were analysed in comparison with their respective controls to validate the expression patterns of the twelve overlapping genes with GEO2R tool. To further support our findings, we reviewed multiple previously published studies that reported similar expression trends. Notably, studies by Sun et al. [36], Gatenby et al. [37], and Miao et al. [38] corroborated our results, reinforcing the involvement of these genes in inflammatory and oncogenic processes.

Additionally, to independently validate the altered gene expression with a specific focus on LC, we utilized the GEPIA online platform, which integrates transcriptomic data from TCGA and GTEx. This tool enabled us to further confirm the differential expression patterns of the candidate genes in LC samples compared to normal lung tissue. This tool could not be used for sarcoidosis, as it is specifically designed for analyzing gene expression in cancer and normal tissues, with no available datasets for sarcoidosis. The GEPIA box plots demonstrated a similar expression trend for the overlapping genes, with the expression of the top three DEGs (*SALL4, CAMK2B, CSF3*), based on $\log_2$ (fold change), presented in Fig. 2. Among the top three significantly dysregulated genes, *CSF3* exhibited significant dysregulation in tumor samples from both lung adenocarcinomas and lung squamous cell carcinomas cases compared to controls, with statistical significance ($p < 0.05$, independent t-test). However, no significant difference in expression was observed for *SALL4* and *CAMK2B* between tumor and control groups. The expression profiles of the remaining nine genes are provided in Supplementary Fig. 2.

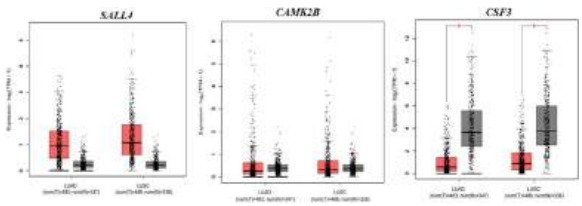

Fig. 2 GEPIA box plots show the expression patterns of top three significantly dysregulated genes (*SALL4, CAMK2B, CSF3*) common between sarcoidosis and lung cancer

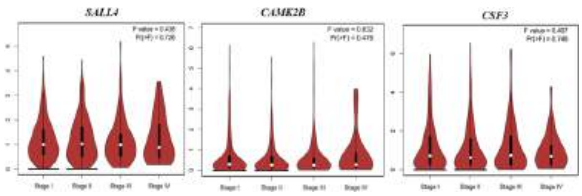

Fig. 3 GEPIA violin plots showing the expression patterns of *SALL4*, *CAMK2B*, and *CSF3* across different tumor-node-metastasis (TNM) stages in lung cancer. ANOVA analysis resulted in F-values of 0.43, 0.40, and 0.83, with corresponding Pr(> F) values of 0.72, 0.74, and 0.47, indicating no statistically significant differences between stages. While these genes exhibit dysregulation in sarcoidosis and lung cancer, their expression does not significantly vary across TNM stages

Overall stage wise association and survival pattern for LC

GEPIA violin plots, based on TCGA clinical annotations, indicated the association between gene expression levels and TNM stages, with Fig. 3 illustrating the expression patterns of the top three altered genes in LC patients. The violin showing the expression patterns of *SALL4*, *CAMK2B*, and *CSF3* across different TNM stages in LC. ANOVA analysis resulted in F-values of 0.43, 0.40, and 0.83, with corresponding Pr(> F) values of 0.72, 0.74,

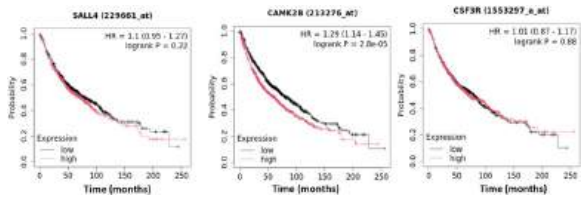

Fig. 4 Kaplan–Meier survival analysis of top three significantly dysregulated genes (*SALL4, CAMK2B, CSF3*) common between sarcoidosis and lung cancer

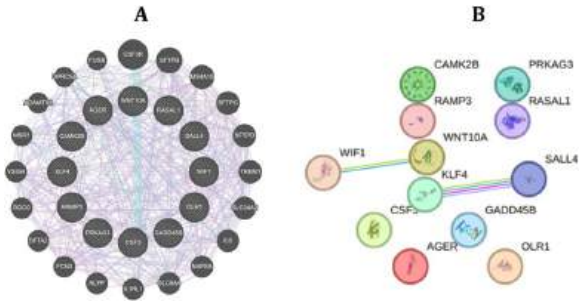

Fig. 5 Interaction network analysis of common genes between sarcoidosis and lung cancer. **A** GeneMania interaction network revealed 68.30% co-expression among the overlapping genes, with co-localization observed in 18.64% of cases. **B** STRING tool-based protein–protein interaction (PPI) network showed 12 nodes and 2 edges, with a PPI enrichment *p*-value of 0.22, indicating modest interaction among the common proteins

and 0.47, indicating no statistically significant differences between stages. Supplementary Fig. 3 displaying the expression of the other nine genes in LC.

While the violin plot analysis indicated how the expression of the twelve common DEGs varied across different LC stages, we further evaluated their potential clinical relevance by performing overall survival analysis. Similar to the stage-based analysis, the survival analysis was conducted exclusively for LC patients, as survival data were only available for this group. Figure 4 presents the HR with 95% confidence intervals (CI) and log-rank *p*-values for the top three significantly associated genes in these patients. Overall survival analysis using the Kaplan–Meier Plotter indicated that higher expression of *CAMK2B* was significantly associated with poor prognosis in LC patients (HR = 1.29, 95% CI: 1.14–1.25, log-rank p = 2.8e-5). In contrast, *SALL4* (HR = 1.1, 95% CI: 0.95–1.27, log-rank p = 0.22) and *CSF3* (HR = 1.01, 95% CI: 0.87–1.17, log-rank p = 0.88) did not show statistically significant associations with survival outcomes.

To provide a comprehensive overview, Supplementary Fig. 4 illustrates the survival patterns of the remaining analyzed genes, further supporting these findings. The survival impact of *OLR1* (HR = 0.86, 95% CI: 0.76–0.96, log rank $p = 0.01$), *WNT10A* (HR = 0.86, 95% CI: 0.74–0.99, log rank $p = 0.039$), *RASAL1* (HR = 1.25, 95% CI: 1.11–1.41, log rank $p = 2e\text{-}04$), *RAMP3* (HR = 0.98, 95% CI: 0.87–1.11, log rank $p = 0.8$), *GADD45B* (HR = 0.87, 95% CI: 0.77–0.98, log rank $p = 0.02$), *KLF4* (HR = 1.15, 95% CI: 1.02–1.3, log rank $p = 0.02$), *AGER* (HR = 0.93, 95% CI: 0.82–1.04, log rank $p = 0.21$), *WIF1* (HR = 0.71, 95% CI: 0.63–0.8, log rank $p = 1.1e\text{-}08$), and *PRKAG3* (HR = 1.12, 95% CI: 0.97–1.3, log rank $p = 0.12$) is depicted in Supplementary Fig. 4.

Interaction network and enriched pathways

GeneMania interaction network analysis revealed 68.30% co-expression among these overlapping genes between sarcoidosis and LC. Next, co-localization among these common genes was found to be 18.64% (Fig. 5A). Further details of the interaction network analysis, including individual gene relationships, are provided in Supplementary Table 3. STRING database was used to construct the PPI network, revealing 12 nodes and 2 edges among the proteins encoded by the common genes. The PPI enrichment *p*-value was 0.22, indicating that the observed connectivity was not statistically significant compared to random expectations (Fig. 5B). Next, the pathway enrichment analysis was conducted using Enrichr, and statistical significance was assessed using Fisher's exact test to account for multiple comparisons. Wnt signaling pathway was found to be significantly enriched in both sarcoidosis and LC, based on the twelve common DEGs between sarcoidosis and LC. The complete list of significantly enriched pathways, along with their corresponding FDR values, is provided in Supplementary Table 4.

Identification of potential miRNAs and transcription factors

The miRNAs and transcription factors which are associated with the overlapping genes between sarcoidosis and LC was also determined. Two miRNAs, hsa-mir-34a-5p and hsa-mir-16-5p, showed the highest association with these twelve genes based on the degree centrality of the gene-miRNA network (cut-off value = 8) (Supplementary Fig. 5). The complete network comprised 71 nodes and 167 edges. Additionally, the miRNet tool showed three transcription factors (PPARG, NFKB1, and RELA) exhibited the highest levels of interaction with the common DEGs shared between sarcoidosis and LC. These transcription factors were identified based on a degree centrality cut-off value of 2, indicating their potential regulatory significance within the shared gene network (Supplementary Fig. 6).

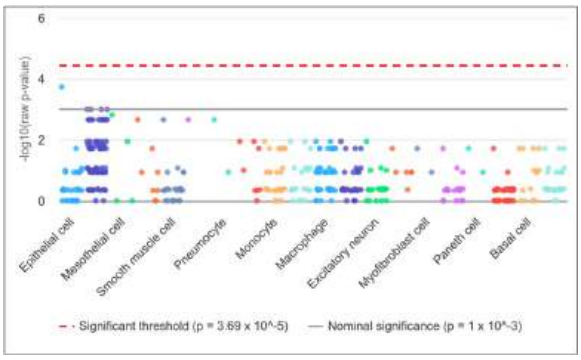

Fig. 6 Enrichment analysis using the Web-based Cell-type Specific Enrichment Analysis (WebCSEA) tool revealed epithelial cells as the top enriched immune cells associated with the common genes between sarcoidosis and lung cancer

WebCSEA demonstrated that sarcoidosis and LC are enriched in epithelial cells

In this study, WebCSEA tool was employed to investigate the cell enrichment specificity of overlapping genes identified between sarcoidosis and LC. The analysis revealed epithelial cells as the top enriched cell types associated with these common genes (Fig. 6). Epithelial cells serve as the first line of defence in the lung, maintaining barrier integrity and modulating immune responses. In sarcoidosis, granulomatous inflammation disrupts epithelial homeostasis, while in LC, epithelial cells undergo malignant transformation, both contributing to disease progression through fibrosis, immune activation, and tumor development.

Identification and structural analysis of potential drug

To identify potential therapeutic candidates targeting the twelve common genes implicated in sarcoidosis and LC, we utilized the Drug-Gene Interaction Database (DGIdb) tool. The list of all potential drugs that target the common genes between sarcoidosis and LC is provided in the Supplementary Table 5. Among the drugs analyzed, metformin emerged as the most promising candidate, with an interaction score of 1.795 with *PRKAG3*.

XRD pattern analysis employing Rietveld refinement for metformin

The structural properties of the candidate drug i.e., metformin was analyzed using XRD, and the resulting pattern was refined through Rietveld analysis to reveal detailed information about its crystalline structure and phase purity. Figure 7 illustrates the Rietveld refinement of the XRD pattern for pure metformin ($C_4H_{12}ClN_5$), with no observable impurities. The XRD pattern corresponds to a monoclinic crystal system (COD #2,108,029; Space Group: P21/c) with lattice parameters a = 7.9104 Å, b = 13.8794 Å, c = 7.9310 Å, and β = 114.6060°. The alignment of the observed (Io) and computed (Ic) intensities, indicated by hollow blue dots and solid black lines, respectively, demonstrates the accuracy of the refinement. The residuals (Io-Ic), shown as a green line, confirm a high-quality fit.

The Rietveld refinement provided crucial structural parameters such as crystallite size and r.m.s. microstrain, which are summarized in Table 2. The results indicate that the pure phase of metformin is composed of nanocrystals approximately 105 nm in size, with minimal lattice strain, supporting the drug's structural integrity.

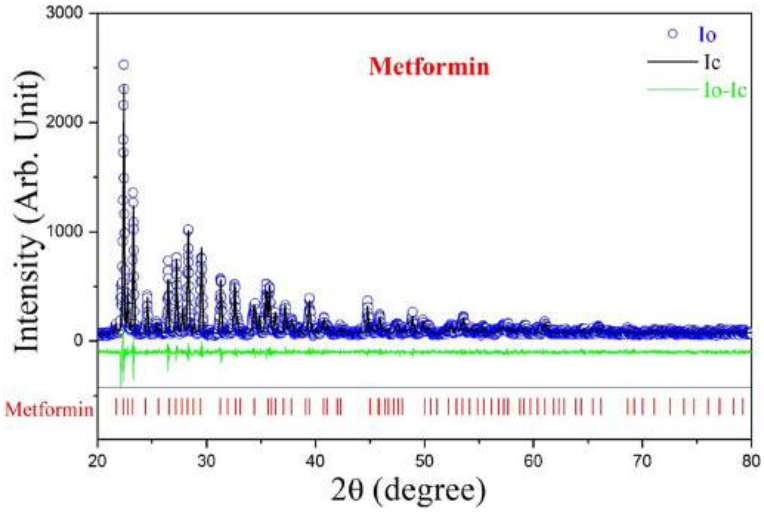

Fig. 7 Rietveld refinement of the X-ray diffraction (XRD) pattern of pure metformin, showing the crystalline structure and phase purity of the drug based on XRD data

Table 2 Structural and microstructural parameters obtained from the Rietveld analysis of metformin

Nano composite	Crystalline compound	Cell parameters (Å)			Crystallite size (nm)	R.m.s Micro Strain ($\times 10^{-4}$)
		a	b	c		
Metformin	$C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$	7.9853	13.9265	7.9852 $\beta = 114.89^0$	104.65	0.11

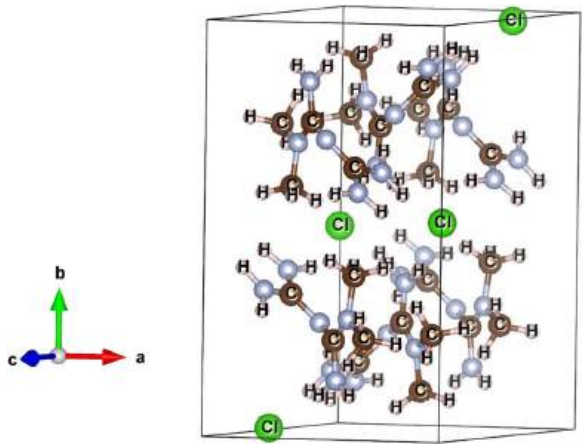

Fig. 8 Unit cell structure of metformin as determined from XRD analysis, showing the detailed crystallographic arrangement of the drug molecules

Additionally, the unit cell of metformin was visualized using the VESTA software (Fig. 8), providing a clear representation of its molecular arrangement. These findings confirm that the metformin used in subsequent cell culture assays maintains high structural purity and integrity, supporting its suitability for biological evaluation.

Effect of metformin on A549, HeLa and WI38 cells

MTT assay: Metformin reduced viability of both A549 and HeLa cells within 48 h of incubation in concentration dependent fashion with IC50 doses around 350 µg/ml and 400 µg/ml respectively. We also studied the effect of metformin on growth inhibition of normal lung fibroblast WI38 cells under similar growth conditions. But growth inhibition of WI38 was significantly low compared to that of A549 and HeLa cells. We found only 25% cell death maximally after 48 h of treatment with highest dose of metformin on normal lung fibroblasts WI38 cells (500 µg/ml) (Fig. 9). These results suggest that metformin exhibits selective cytotoxicity toward cancer cells while remaining comparatively non-toxic to normal human cells.

Cell morphology study

We have also observed the morphology change of cancer cells in presence of metformin. Cultured A549, HeLa and WI38 cells were treated with different concentrations of metformin (0, 200 and 400 µg/ml) for 48 h and bright field images of control and treated cells were taken by Olympus inverted microscope model CKX41 (Fig. 10). The left panel in the Fig. 10 (A-C) shows the untreated control cells. At 200 µg/ml dose (below IC50 dose) both A549 and HeLa cells were affected as many cells became smaller in size and round shaped (Fig. 10 D-F). At IC50 dose (400 µg/ml) the morphology of most of the cells was changed and a significant number of cells were totally rounded up and detached from the substratum indicating dead cells (Fig. 10 G-I). WI38 cells, on the other hand, showed more resistant property and were affected less compared to A549 and HeLa cells. Morphology change of WI38 cells was not very profound even at 400 µg/ml dose. This result corroborated well with the result obtained in the MTT assay.

Colony formation assay

To investigate the long-term and irreversible growth inhibitory effect of metformin on A549 and HeLa cells, we observed colony formation of cells after incubating in presence of different concentrations of metformin (0–400 µg/ml) for 48 h and allowing them to form viable colonies for the next seven days. The viable colonies were stained with crystal violet. We found that colony formation of both cell lines was reduced upon metformin treatment in dose-dependent manner (Fig. 11A). The stain was further extracted in 10% acetic acid and the absorbance at 600 nm was taken. A600 was also decreased upon metformin treatment (Fig. 11B & C). The result signifies that colony formation of A549 and HeLa cells was inhibited by metformin and that the compound might have a long-term effect on the growth potential of viable cells.

Discussion

The progression of sarcoidosis to LC is well documented, and this correlation is significantly associated with poor prognosis in patients with LC. Although the association between these two conditions is frequently observed, a paucity of studies focus on the common genetic overlaps between these two disorders. In contrast to previous studies that emphasized cell type-specific expression patterns, such as plasma cell-related genes in COVID-19 [39] or epigenetically driven gene

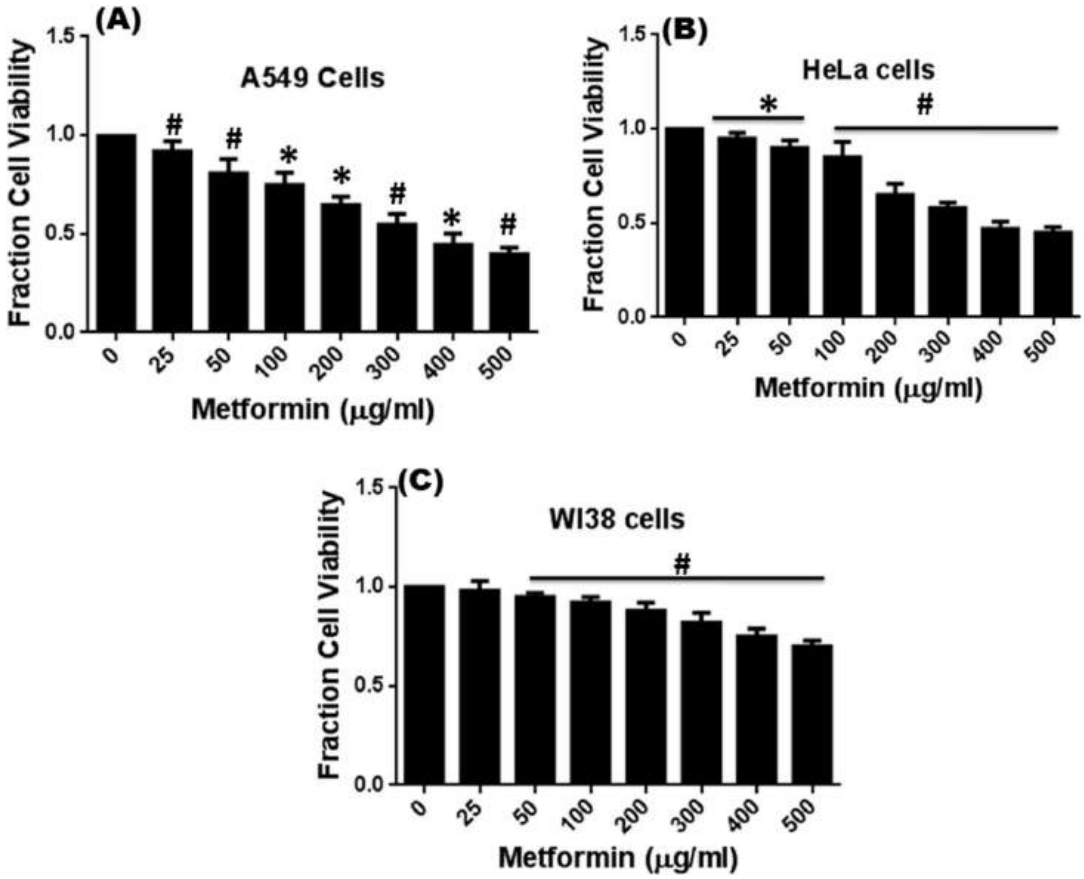

Fig. 9 Effect of Metformin on viability of human normal lung carcinoma A549 cells (**A**) and human cervical carcinoma HeLa cells (**B**) and normal lung fibroblast cells WI38 (**C**) by MTT assay after 48 h of treatment. Data represents Mean ± SD of three experimental sets under similar conditions. * $p < .05$ and # $p < .01$ compared to untreated control

signatures for cancer prognosis [40], the present study adopts an integrative, systems-level approach. This approach not only strengthens the biological plausibility of the findings but also facilitates the identification of repurposable therapeutic candidates, such as metformin, with potential efficacy across inflammatory and oncogenic contexts. Here we used advanced computational biology-based approach to investigate the correlation between sarcoidosis and LC, identifying overlapping genes, enriched immune cells and common pathways. The expression of these candidate genes was also validated in additional datasets. In addition to these common DEGs, this study also suggests genetic regulators, including miRNAs and transcription factors, and identifies potential drugs targeting the common key genetic signature. Furthermore, detailed structural analysis for the potential drug was employed to investigate the precise structural information about the drug at the atomic level. Finally, the effect of the drug is evaluated in vitro using both cancerous and normal cell lines.

This study indicates that the dysregulation of *SALL4, WNT10A, RASAL1, CAMK2B, GADD45B, KLF4, OLR1, CSF3, WIF1, RAMP3, AGER* and *PRKAG* in both sarcoidosis and LC, which could be attributed to common pathological processes such as chronic inflammation, immune imbalance, and aberrant cellular signaling. For instance, the upregulation of *WNT10A*, *RASAL1*, *CAMK2B*, and *SALL4* suggests their involvement in tumor-promoting processes, such as cell proliferation, migration, and immune evasion [36, 41]. Elevated expression of these genes correlated with poorer survival outcomes in LC patients, reinforcing their potential role in disease progression. Notably, *WNT10A* is a key component of the Wnt/β-catenin signaling pathway, which was found to be significantly enriched in both sarcoidosis and LC (FDR-adjusted $p = 0.001$). Dysregulation of Wnt signaling has been associated with uncontrolled epithelial proliferation, immune evasion, and poor prognosis in LC [42]. Conversely, the alteration of *PRKAG3* in both diseases is likely linked to its role in regulating cellular energy metabolism and stress

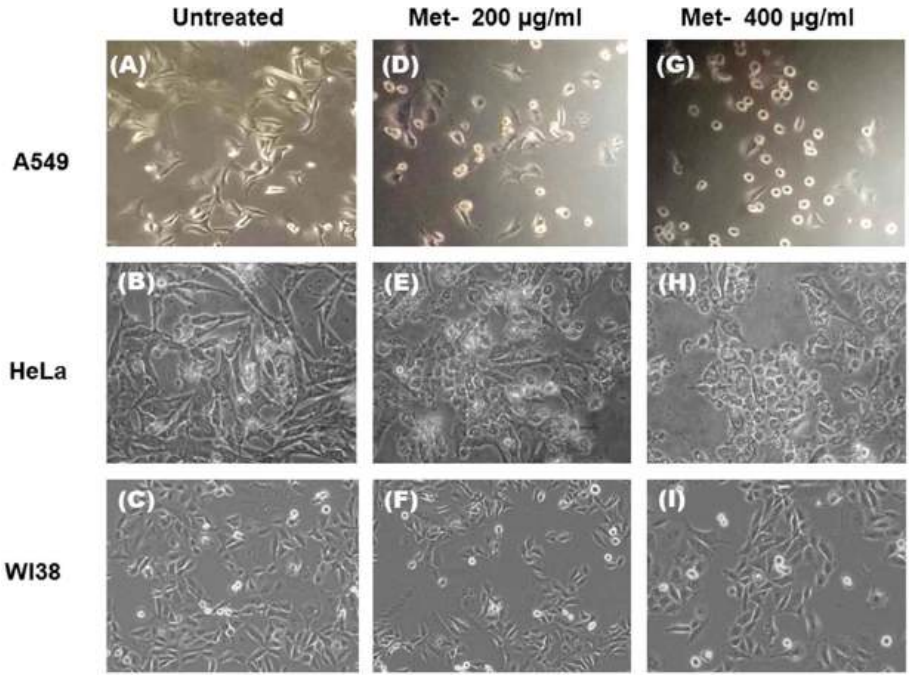

Fig. 10 Alteration of morphology of A549, HeLa and WI38 Cells by Metformin. Bright field images of untreated and treated cells were taken by Olympus inverted microscope model CKX41. **A**, **B**, and **C** represent untreated A549, HeLa and WI38 cells respectively. **D**, **E** & **F** represent A549, HeLa and WI38 cells treated with 200 µg/ml metformin and **G**, **H** & **I** represent A549, HeLa and WI38 cells treated with 400 µg/ml metformin. Images were taken under 20X objective lens

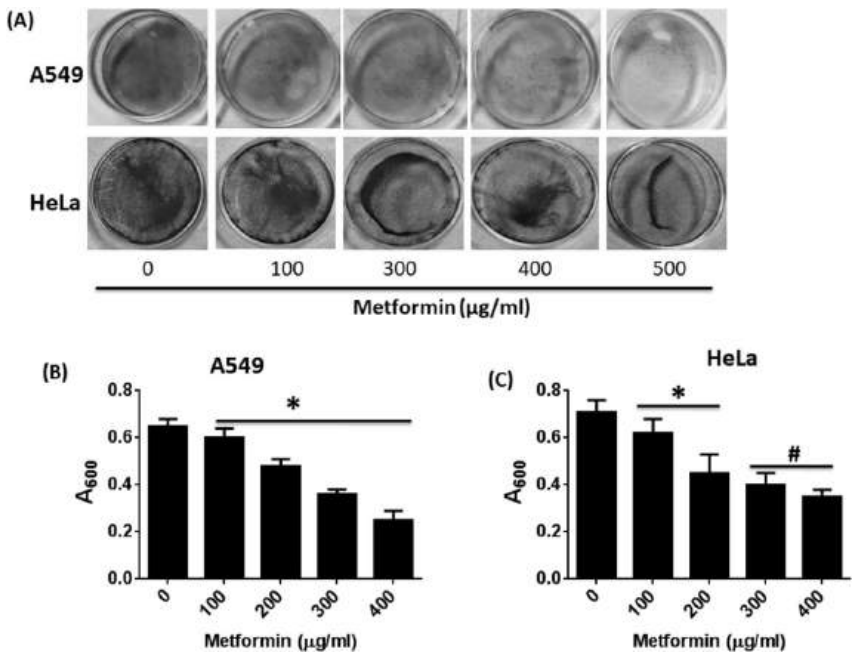

Fig. 11 Colony formation assay with A549 and HeLa cells upon metformin treatment. **A** Petri plates showing formation of micro colonies of metformin treated A549 cells and HeLa cells after staining with crystal violet. Images are shown in grayscale mode. **B**, **C** Bar diagram showing the absorbance of crystal violet stain at 600 nm, which is representative of viable colonies formed after metformin treatment. Data represents Mean ± SD of three experimental sets under similar conditions. * $p < .05$ and # $p < .01$ compared to untreated control

responses, critical processes that are frequently disrupted in chronic inflammatory conditions and cancer [43]. The coordinated downregulation of *KLF4*, *OLR1*, *CSF3*, *WIF1*, *RAMP3*, and *AGER*, may impair tumor-suppressive mechanisms, thereby facilitating cancer progression, including enhanced tumor growth, migration, invasion, and metastasis [41, 44]. Additionally, *GADD45B* functions as a tumor suppressor by mediating DNA damage response, and its significant downregulation in both diseases suggest impaired cellular stress responses, which may contribute to chronic inflammation in sarcoidosis and tumorigenesis in LC [45]. Among the twelve overlapping genes identified, *SALL4*, *CAMK2B*, and *CSF3R* emerged as the most prominent based on their fold change values, warranting deeper investigation. Overall, the altered expression of these twelve genetic signatures may contribute to the pathogenesis of both sarcoidosis and LC; however, further experimental validation is recommended to confirm this association.

Two microRNAs, hsa-miR-34a-5p and hsa-miR-16-5p, showed strong associations with these twelve common DEGs shared between sarcoidosis and LC, likely due to their regulatory roles in key biological pathways related to inflammation, cell proliferation, and apoptosis. MiR-34a-5p is known to suppress tumor growth and inflammation by targeting genes involved in these processes, thereby potentially influencing the progression of both diseases [46]. Similarly, miR-16-5p has been implicated in regulating cell cycle progression and apoptosis, suggesting its role in modulating cellular responses that are perturbed in both sarcoidosis and cancer [47]. Regarding transcription factors, PPARG, NFKB1, and RELA exhibited the highest level of interaction with the common DEGs in both diseases. Since their involvement in immune response modulation and gene transcription is well-established, these observations appear consistent with known biological functions [48, 49].

It was also found that epithelial cells are enriched among the common genes shared between sarcoidosis and LC. The enrichment of epithelial cells suggests that these cells play a crucial role in the pathogenic processes underlying both diseases. Epithelial cells are major contributors to inflammation, fibrosis, and tissue remodeling, suggesting their involvement in sarcoidosis pathogenesis, where these processes play a central role in disease progression [50, 51]. Similarly, in LC, epithelial cells can undergo malignant transformation due to dysregulated signaling pathways such as Wnt/β-catenin, leading to uncontrolled proliferation and metastasis [52]. Wnt signalling pathway, a crucial regulator of cell proliferation, differentiation, and migration, has been also implicated in the pathogenesis of both sarcoidosis and LC. In sarcoidosis, an inflammatory disease characterized by granuloma formation in the lungs, aberrant Wnt signalling may contributes to the dysregulated immune response and fibrosis [53]. Similarly, in LC, this pathway is often dysregulated, leading to uncontrolled cell growth and metastasis [52]. Key components of the Wnt pathway, such as β-catenin, are often overexpressed or mutated in these conditions, suggesting a potential shared molecular mechanism that could be targeted for therapeutic intervention. Given the strong enrichment of epithelial cells and Wnt signaling in both diseases, further experimental validation—including RT-qPCR, immunohistochemistry, and single-cell transcriptomics—will be essential to confirm these findings and their relevance for precision medicine.

The study further suggests that metformin could serve as a potential therapeutic option for LC patients who either developed the disease following sarcoidosis or present with a co-occurring condition, as mentioned in different studies [3, 4]. Metformin was selected as the potential therapeutic candidate despite its primary target, *PRKAG3*, showing no statistically significant association with survival in LC, as its utility is supported by multiple converging factors. Mechanistically, metformin modulates the Wnt signaling pathway, which was significantly enriched in both sarcoidosis and LC in our analysis, through both AMPK-dependent and AMPK-independent mechanisms [54, 55]. Wnt signaling contributes to fibrosis, a major factor in sarcoidosis-related mortality [56], and metformin has been shown to suppress Wnt/β-catenin activity in LC [57], indicating its relevance in both diseases. Compared to the other identified drug candidates (as shown in Supplementary Table 4), metformin offers a combination of anti-inflammatory and anti-tumorigenic effects, along with oral bioavailability, low toxicity, and a well-established clinical safety profile. It also demonstrated a strong DGIdb interaction score (≥ 1.0) with *PRKAG3*. Literature further supports its use, with studies linking metformin to reduced LC risk and improved patient survival [58]. Furthermore, metformin influences epithelial–mesenchymal transition (EMT) by downregulating transcription factors like KLF4, which was significantly altered in our dataset [59], consistent with our WebCSEA findings that identified epithelial cells as a key enriched cell type. Experimental validation through MTT cytotoxicity assays and XRD with Rietveld refinement further supports the selection of metformin as the potential drug candidate for treating the overlapping condition of sarcoidosis and LC involving the identified shared genetic alterations.

The detailed structural analysis of metformin through XRD analysis, confirming the monoclinic phase and nanocrystalline form (~105 nm), further supports its stability and bioavailability. Next, the

concentration-dependent reduction in viability of A549 cells suggests that metformin effectively targets cancer cell proliferation. In contrast, the minimal growth inhibition observed in WI38 cells indicates a selective cytotoxicity of metformin towards cancer cells, sparing normal lung fibroblasts. This differential effect underscores the potential of metformin as a therapeutic agent with reduced toxicity to normal tissues. Previous research has demonstrated that metformin induces cytotoxic effects in A549 and HeLa cells through mechanisms such as mitochondrial damage, reactive oxygen species (ROS) generation, activation of oxidative stress pathways, and inhibition of the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. These studies provide additional context for understanding metformin's selective impact on cancer cells while sparing normal lung fibroblasts [60–64]. Given its ability to interact with multiple biological targets and its well-documented safety profile, metformin holds promise as an effective therapeutic agent in mitigating disease progression in patients exhibiting overlapping features of sarcoidosis and LC, warranting further clinical investigation.

This study has several limitations. First, a deeper exploration of the unique interactions and pathways in sarcoidosis and LC could provide valuable insights into their shared pathophysiology, potentially leading to more targeted and effective therapeutic strategies. Future research should prioritize rigorous experimental validation to substantiate bioinformatics findings and further investigate their therapeutic implications. Second, the expression of *SALL4* and *CAMK2B* did not show statistically significant differences across LC stages. This lack of stage-specific expression dynamics may indicate that these three genes act as early drivers of tumorigenesis, whose dysregulation initiates or supports malignant transformation but is not further modulated during disease progression. Moreover, the progression of LC is influenced by complex and heterogeneous processes—including epigenetic regulation, stromal interactions, immune evasion, and metastatic mechanisms—that may not be directly reflected in gene expression profiles alone. Hence, these genes may serve as stage-independent prognostic indicators, highlighting their potential relevance for early detection or as baseline biomarkers rather than markers of tumor advancement. Third, epithelial cells were identified as the top enriched cell type through cell-type enrichment analysis; a limitation of this study is that epithelial cells were not directly selected as the primary research subject. Instead, we employed A549 cells, an alveolar epithelial carcinoma line representing alveolar epithelial type II cells [65], which is widely used for investigating cytotoxicity, oxidative stress, and (pro-)inflammatory responses [66]. In addition, HeLa cells were included in this study as a well-established epithelial cancer cell line to further support the evaluation of epithelial-specific drug effects. While A549 or HeLa cells retain key epithelial features, they do not fully capture the complexity of native epithelial tissues. Future research will address this limitation by utilizing primary bronchial epithelial cells and 3D epithelial organoid cultures to establish a more physiologically relevant model for investigating epithelial-specific gene regulation and drug response in the context of sarcoidosis and LC. Additionally, the inclusion of NCI-H2087 and other adenocarcinoma-specific cell lines will enhance disease specificity and provide a more comprehensive understanding of drug efficacy across different LC subtypes. Fourth, although the study benefits from the use of multiple publicly available datasets and implements robust statistical corrections, the inherent limitations of in silico analyses remain. Validation in independent patient cohorts, along with RT-qPCR and functional assays, will be essential to confirm biological significance and clinical applicability. Fifth, expanding the analysis to larger patient cohorts is essential to enhance the reliability and generalizability of the findings. While multiple independent transcriptomic datasets strengthened the analysis, further in vivo validation is necessary. Although MTT assays and XRD analysis confirmed metformin's cytotoxic effects and structural integrity, its long-term impact on tumor progression, immune response, and fibrosis requires validation in animal models and patient-derived xenografts. Future studies can also incorporate RNA-seq and proteomic profiling to better understand metformin's molecular mechanisms, bridging the gap between bioinformatics-driven discoveries and clinical applications in sarcoidosis and LC. Finally, our study was not specifically designed to investigate a causal transition from sarcoidosis to LC, it aimed to identify shared molecular dysregulation that may contribute to the increased susceptibility of sarcoidosis patients to LC. The therapeutic evaluation of metformin was therefore intended to explore its potential for targeting this common pathogenic axis, rather than treating one condition in isolation. While metformin was found to interact with *PRKAG3*, a gene significantly altered in both conditions, and exhibited cytotoxic effects on LC cells, the extent to which it might prevent malignant progression in high-risk sarcoidosis patients remains to be identified. Future studies should aim to evaluate metformin's role in early intervention, ideally using longitudinal models or patient-derived systems, to determine whether it can modulate inflammatory or oncogenic processes before full disease onset. This line of investigation will help define whether metformin is more effective as a preventive strategy in sarcoidosis patients predisposed to LC, or as a therapeutic agent in established LC. The current

findings, however, highlight its potential dual applicability, reinforcing the value of drug repurposing strategies in targeting converging molecular mechanisms, particularly involving *PRKAG3* dysregulation in sarcoidosis LC overlapping conditions.

In summary, this study highlights the clinical relevance of understanding the relationship between sarcoidosis and LC, particularly adenocarcinoma. Given that granulomas and nodule formation in sarcoidosis are often associated with LC development and progression, further investigation into their impact on disease trajectory and patient survival could facilitate more personalized treatment strategies. Analysing shared molecular pathways and biomarkers may help clinicians differentiate between benign and malignant lung conditions in sarcoidosis patients, enabling earlier detection and more effective management of LC in this population. Ultimately, these insights could contribute to improved patient outcomes by refining diagnostic approaches and optimizing therapeutic interventions.

Conclusion

The present study advances current knowledge by identifying twelve DEGs common to both sarcoidosis and LC, suggesting a shared pathogenic mechanism between these diseases. Notably, the enrichment of the Wnt signaling pathway among these genes highlights a crucial molecular link that had not been fully established in previous studies. Additionally, our findings reveal a significant enrichment of epithelial cells among these common genes, highlighting their critical role in barrier function, tissue remodeling, and immune regulation. In sarcoidosis, epithelial cells contribute to granuloma formation through interactions with immune cells, whereas in LC, they play a central role in tumor initiation and progression.

Furthermore, we observed that the altered expression of these common genes correlates with advanced tumor stages in LC and poor survival outcomes, emphasizing their potential as prognostic markers. The identification of metformin as a potential therapeutic agent through the DGIdb provides an innovative drug repositioning strategy, bridging genetic insights with treatment opportunities. The structural validation of metformin using XRD analysis with Rietveld refinement adds a layer of precision to the study. Finally, in vitro studies utilizing A549 cells further explored metformin's therapeutic potential, reinforcing its relevance as a candidate for repurposing. By integrating gene expression analysis, clinical outcome correlations, and drug repositioning approaches, this study significantly enhances the understanding of shared molecular pathways in sarcoidosis and LC, ultimately advancing precision medicine strategies for these diseases.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s41065-025-00503-7.

Supplementary Material 1

Acknowledgements
The datasets in this study are obtained from the NCBI-GEO database which belongs to a public database.

Declaration of generative AI and AI-assisted technologies in the writing process
During the preparation of this work the authors used AI tool in order to improve the English language. After using this tool, the author reviewed and edited the content as needed and takes full responsibility for the content of the publication.

Authors' contributions
S.D. wrote the main manuscript text, and S.D., M.G., S.C., G.C., and A.D. performed the formal analysis. All authors reviewed the manuscript.

Funding
No funding was received to assist with the preparation of this manuscript.

Data availability
No datasets were generated or analysed during the current study.

Declarations

Ethics approval and consent to participate
Not applicable.

Competing interests
The authors declare no competing interests.

Received: 27 March 2025 Accepted: 7 July 2025
Published online: 12 August 2025

References

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. an official American thoracic society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:e26–51. https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST.
2. Kobayashi N, Nakamura R, Kurishima K, et al (2010) Sarcoidosis and lung cancer. Acta Medica (Hradec Kralove) 53:115–118. https://doi.org/10.14712/18059694.2016.69
3. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarcoidosis and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. Chest. 2015;147:778–91. https://doi.org/10.1378/chest.14-1475.
4. Umeano L, Pujari HP, Nasiri SMZJ, et al. The association between lung cancer and sarcoidosis: A literature review. Cureus. 2023;15(9): e45508. https://doi.org/10.7759/cureus.45508.
5. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Risk of malignancy among patients with sarcoidosis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res. 2017;69:46–50. https://doi.org/10.1002/acr.22941.
6. Alqutami F, Senok A, Hachim M. COVID-19 transcriptomic atlas: A comprehensive analysis of COVID-19 related transcriptomics datasets. Front Genet. 2021;12: 755222. https://doi.org/10.3389/fgene.2021.755222.
7. Dasgupta S. Systems biology and machine learning identify genetic overlaps between lung cancer and gastroesophageal reflux disease. OMICS. 2024;28(10):492–503. https://doi.org/10.1089/omi.2024.0150.
8. Li N, Li L, Wu M, et al. Integrated bioinformatics and validation reveal potential biomarkers associated with progression of primary sjögren's syndrome. Front Immunol. 2021;12: 697157. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.697157.

9. Wu S, Liu M, Zhang M, et al. The gene expression of CALD1, CDH2, and POSTN in fibroblast are related to idiopathic pulmonary fibrosis. Front Immunol. 2024;15:1275064. https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1275064.
10. Liao KM, Lee CS, Wu YC, et al. Prior treated tuberculosis and mortality risk in lung cancer. Front Med. 2023;10:1121257. https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1121257.
11. Qin Y, Chen Y, Chen J, et al. The relationship between previous pulmonary tuberculosis and risk of lung cancer in the future. Infect Agent Cancer. 2022;17(1):20. https://doi.org/10.1186/s13027-022-00434-2.
12. Wang SH, Chung CH, Huang TW, et al. Bidirectional association between tuberculosis and sarcoidosis. Respirology. 2019;24(5):467–74. https://doi.org/10.1111/resp.13482.
13. Casanova NG, Gonzalez-Garay ML, Sun B, et al. Differential transcriptomics in sarcoidosis lung and lymph node granulomas with comparisons to pathogen-specific granulomas. Respir Res. 2020;21:321. https://doi.org/10.1186/s12931-020-01537-3.
14. Casanova NG, Reyes-Hernon V, Gregory T, et al. Biochemical and genomic identification of novel biomarkers in progressive sarcoidosis: HBEGF, eNAMPT, and ANG-2. Front Med. 2022;9:1012827. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012827.
15. Dolgalev I, Zhou H, Murrell N, et al. Inflammation in the tumor-adjacent lung as a predictor of clinical outcome in lung adenocarcinoma. Nat Commun. 2023;14:6764. https://doi.org/10.1038/s41467-023-42327-x.
16. Dasgupta S, Ghosh S. (2024) Identification of overlapping molecular mechanisms in tuberculosis and sarcoidosis: A bioinformatics approach. Human Gene. 2024 ;42:201329. https://doi.org/10.1016/j.humgen.2024.201329
17. Koth LL, Solberg OD, Peng JC, Bhakta NR, et al. Sarcoidosis blood transcriptome reflects lung inflammation and overlaps with tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(10):1153–63. https://doi.org/10.1164/rccm.201106-1143OC.
18. Su R, Li MM, Bhakta NR, Solberg OD, et al. Longitudinal analysis of sarcoidosis blood transcriptomic signatures and disease outcomes. Eur Respir J. 2014;44(4):985–93. https://doi.org/10.1183/09031936.00039714.
19. Bauer L, Müller LJ, Volkers SM, Heinrich F, et al. Follicular helper-like T cells in the lung highlight a novel role of B cells in sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(12):1403–17. https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4423OC.
20. Yoshioka K, Sato H, Kawasaki T, Ishii D, et al. Transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in pulmonary sarcoidosis. Front Med. 2022;9: 822094. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822094.
21. Sanchez-Palencia A, Gomez-Morales M, Gomez-Capilla JA, Pedraza V, et al. Gene expression profiling reveals novel biomarkers in nonsmall cell lung cancer. Int J Cancer. 2011;129(2):355–64. https://doi.org/10.1002/ijc.25704.
22. Kuo CS, Liu CY, Pavlidis S, Lo YL et al (2018) Unique immune gene expression patterns in bronchoalveolar lavage and tumor adjacent non-neoplastic lung tissue in non-small cell lung cancer. Front Immunol 2018;9:232. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00232
23. Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses. Nucleic Acids Res. 2017;45:W98–102. https://doi.org/10.1093/nar/gkx247.
24. Lánczky A, Győrffy B. Web-based survival analysis tool tailored for medical research (KMplot): Development and implementation. J Med Internet Res. 2021;23: e27633. https://doi.org/10.2196/27633.
25. Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al. GeneMANIA update 2018. Nucleic Acids Res. 2018;46:W60–4. https://doi.org/10.1093/nar/gky311.
26. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. The STRING database in 2017: quality-controlled protein-protein association networks, made broadly accessible. Nucleic Acids Res. 2017;45:D362–8. https://doi.org/10.1093/nar/gkw937.
27. Chang L, Zhou G, Soufan O, Xia J. miRNet 2.0: network-based visual analytics for miRNA functional analysis and systems biology. Nucleic Acids Res. 2020;48:W244–51. https://doi.org/10.1093/nar/gkaa467.
28. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, et al. Enrichr: a comprehensive gene set enrichment analysis web server 2016 update. Nucleic Acids Res. 2016;44:W90–7. https://doi.org/10.1093/nar/gkw377.
29. Dai Y, Hu R, Liu A, et al. WebCSEA: web-based cell-type-specific enrichment analysis of genes. Nucleic Acids Res. 2022;50:W782–90. https://doi.org/10.1093/nar/gkac392.
30. Wagner AH, Coffman AC, Ainscough BJ, et al. DGIdb 2.0: mining clinically relevant drug-gene interactions. Nucleic Acids Res. 2016;44:D1036–44. https://doi.org/10.1093/nar/gkv1165.
31. Dasgupta S. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: In silico therapeutic potential of doxycycline, pirfenidone, and nintedanib, and the role of next-generation phenomics in drug discovery. OMICS. 2025;29(3):87–95. https://doi.org/10.1089/omi.2024.0213.
32. Ghosh M, Mandal S, Paul S, Chakrabarty S, et al. Synthesis and characterization of metformin conjugated magnetic nanocomposite with enhanced activity against the human carcinoma cells. J Drug Deliv Sci Technol. 2023;87: 104781. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104781.
33. Ghosh M, Pradhan S, Mandal S, et al. Enhanced antibacterial activity of a novel protein-arginine deiminase type-4 (PADI4) inhibitor after conjugation with a biocompatible nanocarrier. J Drug Deliv Sci Technol. 2022;74: 103549. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103549.
34. Choudhury P, Dasgupta S, Kar A, Sarkar S, Chakraborty P, Bhattacharyya P, Roychowdhury S, Chaudhury K. Bioinformatics analysis of hypoxia-associated genes and inflammatory cytokine profiling in COPD-PH. Respir Med. 2024;227: 107658. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107658.
35. Dasgupta S, Subramani E, Mitra I, Bhattacharya A, Sherpa DD, Joshi M, Chakraborty P, Ray CD, Chaudhury K. Discovery of novel metabolic signatures for early identification of women at risk of developing gestational hypertension. Metabolomics. 2023;19(5):50. https://doi.org/10.1007/s11306-023-02012-y.
36. Sun B, Xu L, Bi W, Ou WB. SALL4 oncogenic function in cancers: mechanisms and therapeutic relevance. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2053. https://doi.org/10.3390/ijms23042053.
37. Gatenby RA, Luddy KA, Teer JK, et al. Lung adenocarcinomas without driver genes converge to common adaptive strategies through diverse genetic, epigenetic, and niche construction evolutionary pathways. Med Oncol. 2024;41(6):135. https://doi.org/10.1007/s12032-024-02344-2.
38. Miao TW, Du LY, Xiao W, et al. Identification of survival-associated gene signature in lung cancer coexisting with COPD. Front Oncol. 2021;11: 600243. https://doi.org/10.3389/fonc.2021.600243.
39. Liu Z, Petinrin OO, Chen N, et al. Identification and evaluation of candidate COVID-19 critical genes and medicinal drugs related to plasma cells. BMC Infect Dis. 2024;24:1099. https://doi.org/10.1186/s12879-024-08731-w.
40. Liu Z, Georgakopoulos-Soares I, Ahituv N, et al. Risk scoring based on DNA methylation-driven related DEGs for colorectal cancer prognosis with systematic insights. Life Sci. 2023;316: 121413. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121413.
41. Wang SQ, Liu J, Qin J, et al. CAMK2A supported tumor initiating cells of lung adenocarcinoma by upregulating SOX2 through EZH2 phosphorylation. Cell Death Dis. 2020;11(6):410. https://doi.org/10.1038/s41419-020-2553-6.
42. Benard EL, Hammerschmidt M (2025) The fundamentals of WNT10A. Differentiation 100838. https://doi.org/10.1016/j.diff.2025.100838
43. Yu SL, Kim JE, Chung HJ, et al. Molecular cloning and characterization of bovine PRKAG3 gene: structure, expression and single nucleotide polymorphism detection. J Anim Breed Genet. 2005;122:294–301. https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2005.00545.x.
44. Wang Q, Zhu W, Xiao G, et al. Effect of AGER on the biological behavior of non small cell lung cancer H1299 cells. Mol Med Rep. 2020;22(2):810–8. https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11176.
45. Humayun A, Fornace AJ Jr. GADD45 in stress signaling, cell cycle control, and apoptosis. Adv Exp Med Biol. 2022;1360:1–22. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94804-7_1.
46. Oda T, Tsutsumi K, Obata T, et al. MicroRNA-34a-5p: A pivotal therapeutic target in gallbladder cancer. Molecular therapy Oncology. 2024;32: 200765. https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200765.
47. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, et al. A review on the role of mir-16-5p in the carcinogenesis. Cancer Cell Int. 2022;22:342. https://doi.org/10.1186/s12935-022-02754-0.
48. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. Mol Cancer. 2013;12:86. https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86.
49. Martin H. Role of PPAR-gamma in inflammation: Prospects for therapeutic intervention by food components. Mutat Res. 2010;690(1–2):57–63. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.009.

50. Herro R, Croft M. The control of tissue fibrosis by the inflammatory molecule LIGHT (TNF superfamily member 14). Pharmacol Res. 2016;104:151–5. https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.018.
51. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. Cell. 2009;139(5):871–90. https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007.
52. Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/β-catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:3. https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6.
53. Li N, Ouyang Y, Xu X, et al. MiR-155 promotes colitis-associated intestinal fibrosis by targeting HBP1/Wnt/β-catenin signalling pathway. J Cell Mol Med. 2021;25:4765–75. https://doi.org/10.1111/jcmm.16445.
54. Tang ZY, Sheng MJ, Qi YX, Wang LY, He DY (2018) Metformin enhances inhibitive effects of carboplatin on HeLa cell proliferation and increases sensitivity to carboplatin by activating mitochondrial-associated apoptosis signaling pathway. Eur Rev Med Pharmacol Sci 22:8104–8112. 8104–8112. https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16501.
55. Conza D, Mirra P, Fiory F, et al. Metformin: A New Inhibitor of the Wnt Signaling Pathway in Cancer. Cells. 2023;12(17):2182. https://doi.org/10.3390/cells12172182.
56. Bączek K, Piotrowski WJ. Lung fibrosis in sarcoidosis: Is there a place for antifibrotics? Front Pharmacol. 2024;15:1445923. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923.
57. Park SY, Kim D, Kee SH. Metformin-activated AMPK regulates β-catenin to reduce cell proliferation in colon carcinoma RKO cells. Oncol Lett. 2019;17(3):2695–702. https://doi.org/10.3892/ol.2019.9892.
58. Xiao K, Liu F, Liu J, Xu J, Wu Q, Li X. The effect of metformin on lung cancer risk and survival in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. J Clin Pharm Ther. 2020;45(4):783–92. https://doi.org/10.1111/jcpt.13167.
59. Jiang LL, Liu L. Effect of metformin on stem cells: Molecular mechanism and clinical prospect. World J Stem Cells. 2020;12(12):1455–73. https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1455.
60. Chen J, Zhou C, Yi J, et al. Metformin and arsenic trioxide synergize to trigger Parkin/PINK1-dependent mitophagic cell death in human cervical cancer HeLa cells. J Cancer. 2021;12:6310–9. https://doi.org/10.7150/jca.58780.
61. Chu Z, Tan Y, Xu C, Zhangsun D, Zhu X (2023) Potential mechanisms of metformin-induced apoptosis in HeLa cells. Cancer Cell Int 13. https://doi.org/10.1186/s12935-023-02054-1
62. Morelli AP, Tortelli TC Jr, Pavan ICB, et al (2021) Metformin impairs cisplatin resistance effects in A549 lung cancer cells through mTOR signaling and other metabolic pathways. Int J Oncol 58. https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5193
63. Motafeghi F, Shahsavari R, Mortazavi P, et al. Metformin and aspirin: Anticancer effects on A549 and PC3 cancer cells and the mechanisms of action. Toxicol Res. 2023;12:702–8. https://doi.org/10.1093/toxres/tfad053.
64. Yeşildağ A, Kızıloğlu HT, Dirican E, et al. Anticarcinogenic effects of gold nanoparticles and metformin against MCF-7 and A549 cells. Biol Trace Elem Res. 2024;202:4494–507. https://doi.org/10.1007/s12011-023-03721-4.
65. Lieber M, Smith B, Szakal A, et al. A continuous tumor-cell line from a human lung carcinoma with properties of type II alveolar epithelial cells. Int J Cancer. 1976;17(1):62–70. https://doi.org/10.1002/ijc.2910170110.
66. Bisig C, Voss C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. The crux of positive controls - Pro-inflammatory responses in lung cell models. Toxicol In Vitro. 2019 Feb;54:189–193. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.09.021. Epub 2018 Oct 2. Erratum in: Toxicol In Vitro. 2020 Jun;65:104751. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104751. PMID: 30290203.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Übersetzt von Englisch nach Deutsch - www.onlinedoctranslator.com

Dasgupta *et al. Hereditas* https://doi.org/10.1186/s41065-025-00503-7 (2025) 162:155
10.1186/s41065-025-00503-7

ereditas

FORSCHUNG Offener Zugang

Genetische Überschneidungen zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs: ein kombinierter In-silico- und In-vitro-Ansatz

Sanjukta Dasgupta[1]*, Moupiya Ghosh[2], Subhendu Chakrabarty[3,4], Gopal Chakrabarti[3] und Amlan Das[5]

Abstrakt

Patienten mit Sarkoidose weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Lungenkrebs auf, was auf gemeinsame genetische und molekulare Mechanismen zwischen diesen Erkrankungen hindeutet. Ziel dieser Studie war es, gemeinsam differentiell exprimierte Gene (DEGs) bei Sarkoidose und Lungenkrebs zu identifizieren und das therapeutische Potenzial eines wiederverwendbaren Medikaments, das auf diese gemeinsamen Gene abzielt, zu evaluieren. Genexpressionsdatensätze (GSE157671 und GSE229253) wurden analysiert, um überlappende DEGs zu identifizieren. Die Validierung erfolgte mithilfe zusätzlicher GEO-Datensätze und des GEPIA-Tools. Funktionelle Anreicherung und Protein-Protein-Interaktionsanalysen (PPI) wurden mit Enrichr und STRING durchgeführt, während assoziierte miRNAs und Transkriptionsfaktoren über miRNet identifiziert wurden. Zwölf DEGs – *SALL4*, *WNT10A*, *RASAL1*, *CAMK2B*, *GADD45B*, *KLF4*, *OLR1*, *CSF3*, *WIF1*, *RAMP3*, *Alter*, Und *PRKAG3* Die Expression bestimmter Gene war in beiden Erkrankungen durchgängig dysreguliert. Diese Gene korrelierten signifikant mit der Anreicherung von Epithelzellen und dem Wnt-Signalweg. Eine Arzneimittel-Gen-Interaktionsanalyse mittels DGIdb identifizierte Metformin als potenziellen Wirkstoff gegen PRKAG3. Dessen strukturelle Integrität wurde durch Röntgenbeugung (XRD) und Rietveld-Verfeinerung bestätigt. In-vitro-Validierungen mittels MTT-Assays zeigten, dass Metformin die Viabilität von A549-Zellen (humane alveoläre Basalepithelzellen, Adenokarzinom) und HeLa-Zellen (einer weit verbreiteten Epithelkrebszelllinie) selektiv reduzierte, bei minimaler Zytotoxizität gegenüber WI38-Fibroblasten (normale Lungenfibroblasten). Koloniebildungsassays belegten zudem eine dosisabhängige, langfristige Wachstumshemmung der Krebszellen, die durch beobachtbare morphologische Veränderungen bestätigt wurde. Insgesamt hebt diese Studie gemeinsame pathogene Merkmale von Sarkoidose und Lungenkrebs hervor und schlägt Metformin als vielversprechenden therapeutischen Kandidaten vor. Diese Ergebnisse untermauern die Begründung für die Umwidmung von Arzneimitteln und die Entwicklung gezielter Therapien für Patienten mit sich überschneidenden Krankheitsprofilen oder für Patienten mit einem erhöhten Risiko für das Fortschreiten einer Lungenkrebserkrankung aus einer Sarkoidose.

Schlüsselwörter Sarkoidose, Lungenkrebs, Metformin, differentiell exprimierte Gene, Röntgenbeugung

* Korrespondenz:
Sanjukta Dasgupta
sd.bt@brainwareuniversity.ac.in
[1]Abteilung für Biotechnologie, Zentrum für multidisziplinäre Forschung und Innovation, Brainware University, Ramkrishnapur Rd 398, in der Nähe des Jagadighata-Marktes, Barasat, Kolkata, Westbengalen 700125, Indien
[2]Abteilung für Grundlagenwissenschaften und Geisteswissenschaften, Institut für Ingenieurwesen und Management (IEM), Universität Kalkutta, Ingenieurwissenschaften und Management, Newtown, Kolkata, Westbengalen 700160, Indien
[3]Abteilung für Biotechnologie und Dr. BC Guha Zentrum für Gentechnik und Biotechnologie, Universität Kalkutta, Kolkata, Westbengalen 700019, Indien
[4]Abteilung für Mikrobiologie, MUC Frauen's College, Burdwan, Westbengalen 713104, Indien
[5]Abteilung für Mikrobiologie, Königliche Fakultät für Biowissenschaften, The Assam Royal Global University, Assam 781035, Indien

© Die Autoren 2025. **Offener Zugang** Dieser Artikel ist unter der Creative Commons Attribution 4.0 International Lizenz lizenziert. Diese Lizenz erlaubt die Nutzung, Weitergabe, Bearbeitung, Verbreitung und Vervielfältigung in jedem Medium und Format, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle angemessen nennen, einen Link zur Creative-Commons-Lizenz bereitstellen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden. Die Bilder und sonstigen Inhalte Dritter in diesem Artikel unterliegen der Creative-Commons-Lizenz des Artikels, sofern in der Quellenangabe nichts anderes vermerkt ist. Sollten Inhalte nicht unter die Creative-Commons-Lizenz des Artikels fallen und Ihre beabsichtigte Nutzung nicht durch gesetzliche Bestimmungen erlaubt sein oder die erlaubte Nutzung überschreiten, müssen Sie die Genehmigung direkt vom Urheberrechtsinhaber einholen. Eine Kopie dieser Lizenz finden Sie unter [Link einfügen]. http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ Die Creative Commons Public Domain Dedication (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) gilt für die in diesem Artikel bereitgestellten Daten, sofern in einer Quellenangabe zu den Daten nichts anderes angegeben ist.

Einführung

Sarkoidose ist eine systemische Entzündungskrankheit, die durch die Bildung nicht-verkäsender Granulome in verschiedenen Organen, am häufigsten in Lunge und Lymphknoten, gekennzeichnet ist. Die Ursache der Sarkoidose ist weiterhin unklar, man geht jedoch von einer überschießenden Immunreaktion auf ein unbekanntes Antigen aus. Das klinische Bild ist sehr variabel und reicht von asymptomatischen Verläufen bis hin zu schweren, schwächenden Erkrankungen. Zu den Symptomen gehören häufig anhaltender trockener Husten, Müdigkeit, Gewichtsverlust und Atemnot. Die Diagnose einer Sarkoidose wird in der Regel durch eine klinische Untersuchung, radiologische Bildgebungsverfahren (Röntgen-Thorax oder hochauflösende Computertomographie) und die histologische Untersuchung von Gewebeproben bestätigt, die Granulome ohne Anzeichen einer Infektion oder Malignität zeigen.1Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass Personen mit Sarkoidose ein erhöhtes Risiko haben, an Lungenkrebs zu erkranken. Dies könnte auf chronische Entzündungen und Fibrose zurückzuführen sein, die durch persistierende granulomatöse Entzündungen verursacht werden und potenziell zu einer malignen Transformation führen können.2Die Unterscheidung zwischen Sarkoidose-bedingten Knoten und primärer LC kann oft schwierig sein, da beide Erkrankungen ähnliche radiologische Merkmale aufweisen, was eine gründliche und sorgfältige Differenzialdiagnose erforderlich macht.

Mehrere Studien berichten von einer höheren Inzidenz von Lungenkrebs bei Patienten mit pulmonaler Sarkoidose. Beispielsweise berichteten Bonifazi et al. [3] zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg des Lungenkrebsrisikos bei Sarkoidosepatienten, was auf einen möglichen ursächlichen Zusammenhang zwischen den beiden Erkrankungen hindeutet. Ebenso bekräftigte eine kürzlich durchgeführte umfassende Literaturübersicht den Zusammenhang zwischen Sarkoidose und der nachfolgenden Entwicklung von Lungenkrebs [4Die Ergebnisse sind jedoch weiterhin uneinheitlich; insbesondere fand eine bevölkerungsbasierte Studie keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den beiden Krankheiten, was die Notwendigkeit weiterer groß angelegter, mechanistischer Studien zur Aufklärung dieses Zusammenhangs unterstreicht.5Insgesamt deuten zwar zunehmende Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs bei Sarkoidose-Patienten hin, die zugrunde liegenden genetischen Mechanismen sind jedoch weiterhin unzureichend verstanden. Es besteht eine deutliche Wissenslücke hinsichtlich der gemeinsamen genetischen und molekularen Faktoren, die zu beiden Erkrankungen beitragen könnten. Immunsuppressive Therapien, die häufig bei Sarkoidose eingesetzt werden, wie beispielsweise Kortikosteroide, können das Krebsrisiko durch Beeinträchtigung der Immunüberwachung erhöhen. Daher ist die Identifizierung nicht nur der gemeinsamen genetischen Merkmale, sondern auch von Therapeutika, die auf diese gemeinsamen Moleküle abzielen, entscheidend für die Verbesserung der Risikostratifizierung und der Behandlungsstrategien für Patienten mit beiden Erkrankungen.

Jüngste Fortschritte bei bioinformatischen Analysen haben unser Verständnis von dysregulierten Genen erheblich verbessert und wichtige Einblicke in die genetischen Zusammenhänge ermöglicht. Grundlagen komplexer Lungenerkrankungen [6–8Die Integration umfangreicher Transkriptomdatensätze, wie beispielsweise jener aus dem Gene Expression Omnibus (GEO), erleichtert die Identifizierung wichtiger molekularer Signalwege, die komplexen Erkrankungen zugrunde liegen, und ermöglicht so gezielte therapeutische Strategien. 9Fortschritte in der Computerbiologie haben die Wirkstoffforschung erheblich beschleunigt, insbesondere durch die bioinformatische Identifizierung potenzieller therapeutischer Verbindungen, die auf überlappende molekulare Signaturen verwandter Erkrankungen wie Sarkoidose und Lungenkrebs abzielen. Während In-silico-Ansätze die Anfangsphasen der Wirkstoffforschung optimieren, ist die experimentelle Validierung unerlässlich, um Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Die Röntgenbeugungsanalyse (XRD), insbesondere in Kombination mit der Rietveld-Verfeinerung, liefert präzise strukturelle Einblicke in Wirkstoffkandidaten und gewährleistet deren Eignung für die weitere Entwicklung. Darüber hinaus liefert die Untersuchung der Arzneimittelwirkung an verschiedenen Zelllinien – wie A549 (humane alveoläre Basalepithelzellen eines Adenokarzinoms), HeLa (eine weit verbreitete Epithelkrebszelllinie) und WI38 (normale Lungenfibroblasten) – wichtige Erkenntnisse über die selektive Zytotoxizität des Arzneimittels gegenüber Krebszellen im Vergleich zu normalen Zellen. Eine solche mehrschichtige Validierung überbrückt die Lücke zwischen computergestützten Vorhersagen und klinischer Anwendbarkeit und stärkt das Vertrauen in Strategien zur Wiederverwendung von Medikamenten für komplexe Erkrankungen wie die mit Sarkoidose assoziierte Lungenkrebserkrankung.

Ziel dieser Studie ist es, bei Sarkoidose und Lungenkrebs gemeinsam fehlregulierte Gene zu identifizieren, deren funktionelle und klinische Relevanz zu untersuchen und Metformin als potenzielles Therapeutikum zu erforschen. Durch die Integration von Bioinformatik, Strukturvalidierung und In-vitro-Analysen bietet dieser Bericht einen umfassenden Ansatz zum Verständnis gemeinsamer molekularer Signalwege und potenzieller therapeutischer Interventionen.

Materialen und Methoden

Identifizierung der gemeinsamen differentiell exprimierten Gene (DEGs)

Die in dieser Studie analysierten Daten stammen aus der öffentlich zugänglichen NCBI-GEO-Datenbank (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/Die Schlüsselwörter „Sarkoidose“ und „Lungenkrebs“ wurden verwendet, um relevante Datensätze zu finden (zuletzt abgerufen am 5. Mai 2024). Der Fokus lag insbesondere auf Studien, die umfassende Genexpressionsdaten sowohl zu Sarkoidose als auch zu Lungenkrebs lieferten. Da die meisten Studien einen Zusammenhang zwischen Lungenadenokarzinom und granulomatösen Lungenerkrankungen nahelegen [10–12Um einen aussagekräftigeren Vergleich mit der Sarkoidose zu ermöglichen, wählten wir das Lungenadenokarzinom als repräsentativen Subtyp innerhalb der LC-Gruppe. Das Studiendesign ist in Abb. 1 dargestellt.1Die

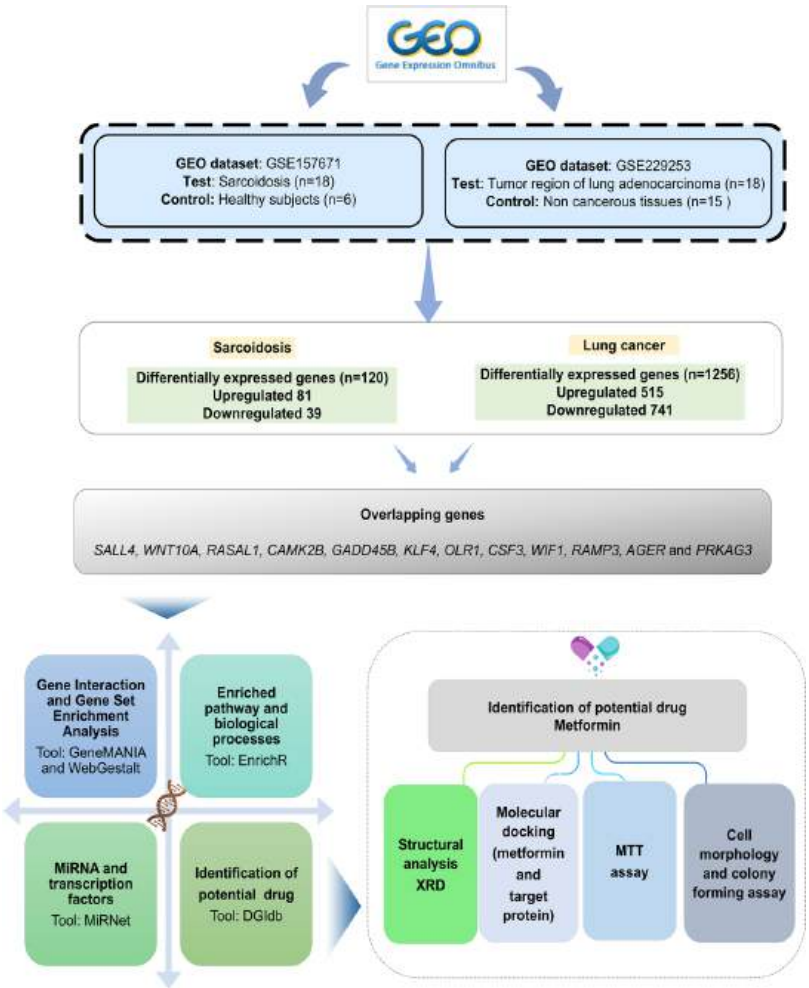

Abb. 1 Arbeitsablauf des Studiendesigns

Die Datensätze GSE157671 und GSE229253, die veränderte Genexpressionsprofile bei Sarkoidose und Lungenadenokarzinom aufzeigen, wurden für diese Studie ausgewählt. Da die Studie auf Open-Source-Daten basiert, war keine Genehmigung der Ethikkommission erforderlich. Der Datensatz GSE157671 umfasst mikrodissezierte Lungengranulome von 18 Sarkoidose-Patienten, vier Tuberkulose-Patienten, drei Kokzidioidomykose-Patienten und sechs gesunden Kontrollpersonen. Da sich die vorliegende Studie auf Patienten mit Sarkoidose konzentriert, wurden ausschließlich Genexpressionsdaten von Sarkoidose-Patienten und gesunden Kontrollpersonen in die Analyse einbezogen. Die Mehrheit der Sarkoidose-Patienten waren weiblich und nicht-hispanische Weiße. Die Ausgangsmerkmale der rekrutierten Probanden sind in Tabelle 1 dargestellt.1[13,14Der Datensatz GSE229253 enthält 33 Lungengewebeproben, darunter 18 Proben aus dem Tumorbereich eines Lungenadenokarzinoms und 15 Proben aus dem tumornahen Lungengewebe. Die Daten wurden mittels Hochdurchsatzsequenzierung auf der Illumina NovaSeq 6000 Plattform analysiert.15].

Screening häufiger DEGs

Die Datenanalyse wurde mit dem GEO2R-Paket durchgeführt. GEO2R verwendet GEOquery und limma für die vergleichende Genexpressionsanalyse [16DEGs wurden anhand des Kriteriums $|\log_2($ Faltänderung$)| > 1{,}75$, ein angepasster *P*-Wert < 0,005 und ein Rohwert *P* Der p-Wert lag sowohl bei Sarkoidose- als auch bei Lungenkrebspatienten im Vergleich zu ihren jeweiligen gesunden Kontrollgruppen unter 0,0001. Die in beiden Vergleichen identifizierten gemeinsamen differentiell exprimierten Gene (DEGs) dienten in dieser Studie als primärer Datensatz zur Untersuchung gemeinsamer molekularer Mechanismen und potenzieller therapeutischer Zielstrukturen.

Validierung veränderter DEGs

Um die Ergebnisse weiter zu untermauern, wurde die Expression der in den Entdeckungsdatensätzen von Sarkoidose und Lungenkrebs identifizierten gemeinsamen differentiell exprimierten Gene (DEGs) anhand unabhängiger Datensätze validiert. Im Fall von Sarkoidose wurden hierfür drei zusätzliche NCBI-GEO-Datensätze verwendet: GSE19314 [17,18], GSE162712 [19] und GSE192829

Tabelle 1 Basiseigenschaften der rekrutierten Probanden (GSE157671)

Variable	Sarkoidose	Kokzidioidomykose	Tuberkulose
Anzahl der Fälle	18	3	4
Granulomaursprung			
Lymphknoten (mediastinal)	12	0	2
Lunge	6	3	2
Geschlecht, weiblich, N (%) Alter,	66	33	50
(Mittelwert, Standardabweichung)	52,8 ± 11,4	38,3 ± 16,5	58,3 ± 9,3
Rasse/Ethnie, N (%)			
Schwarz oder Afrikanisch amerikanisch	11	0	0
Weiß	62	100	100
Hispanoamerikanisch*	17	66	75
Andere**	11	n / A	n / A

Es gibt keinen signifikanten Altersunterschied (*P*(p = 0,1). Die Mehrheit der Teilnehmenden aller drei granulomatösen Erkrankungen war weiß. Unter den Sarkoidose-Patienten gaben 11 % an, schwarz oder afroamerikanisch zu sein, während sich die Hälfte der hispanischen Personen ebenfalls als weiß identifizierte. **Die Kategorie „Andere" umfasste indigene Amerikaner und Personen mit mehreren ethnischen Zugehörigkeiten.

[20Diese Datensätze wurden sorgfältig aufgrund ihrer Relevanz und ihrer ausreichenden Stichprobengröße ausgewählt, um eine umfassende Validierung über verschiedene Kohorten hinweg zu gewährleisten. Für LC wurden die Expressionsmuster desselben Satzes gemeinsamer Gene anhand zweier etablierter Datensätze validiert, GSE18842 [21] und GSE103888 [22Die verwendeten Daten umfassen diverse klinische Proben von Lungenkrebspatienten. Um die Zuverlässigkeit der Genexpressionsbefunde weiter zu untermauern, wurde das GEPIA-Tool (Gene Expression Profiling Interactive Analysis) eingesetzt. Dieses Tool integriert die Datensätze von TCGA und GTEx und ermöglicht so die Kreuzvalidierung der Genexpression in einem groß angelegten Kontext. Es bietet zudem Einblicke in differentielle Expressionsmuster verschiedener Krebsarten, einschließlich Lungenkrebs.23Dieser mehrschichtige Validierungsansatz stärkt die Zuverlässigkeit der Ergebnisse der Entdeckungsphase, indem er die differentielle Expression der identifizierten Gene sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs bestätigt.

Überlebensanalyse und Korrelation des TNM-Stadiums bei Lungenkrebs basierend auf gemeinsamen differentiell exprimierten Genen

Kaplan-Meier-Plotter (http://www.kmplot.comDie Studie nutzte die prognostische Relevanz von 54.675 Genen anhand von Daten aus 10.461 Proben – darunter etwa 2.437 Patienten mit Lungenkrebs –, um die mit den untersuchten Genen assoziierten Überlebensmuster zu bewerten. Die Überlebensdaten stammen aus großen öffentlichen Datenbanken wie GEO, EGA und TCGA.24 Dieses Tool verwendet die Cox-Regressionsanalyse, um die Gesamt-Hazard-Ratios (HRs) zu berechnen und den Einfluss jedes identifizierten DEGs auf das Überleben bei Lungenkrebs zu bestimmen.

Um den Zusammenhang zwischen Genexpression und Tumorprogression weiter zu untersuchen, wurden GEPIA-Violin-Plots auf Basis klinischer TCGA-Annotationen verwendet. Diese bewerten die Assoziation zwischen Genexpressionsniveaus und den TNM-Stadien (Tumor-Knoten-Metastasen) von Lungenkrebs. Mittels ANOVA wurde die statistische Signifikanz über verschiedene Krebsstadien hinweg ermittelt, wobei die entsprechenden F-Werte und *P*-Werte, die für jedes Gen angegeben werden.

Gen- und Protein-Protein-Interaktionsnetzwerk

GeneMANIA (http://www.genemania.orgZur Erstellung des Gennetzwerks für die gemeinsamen Gene von Sarkoidose und Lungenkrebs wurde eine benutzerfreundliche Weboberfläche verwendet. Dieses Tool ermöglicht die Analyse der Koexpression und Kolokalisation der identifizierten Gene [25Zusätzlich wurde das Protein-Protein-Interaktionsnetzwerk (PPI-Netzwerk), das das komplexe Geflecht der Wechselwirkungen zwischen den Proteinen verdeutlicht, mithilfe des Webtools STRING erstellt. Dieses Tool integriert verschiedene biologische Datenquellen, um funktionelle Zusammenhänge zwischen Proteinen vorherzusagen.26Dieses Netzwerk liefert wertvolle Einblicke in die komplexen Wechselwirkungen zwischen Proteinen und bietet eine umfassende Perspektive auf deren funktionelle Beziehungen.

Gen-miRNA-Interaktionsnetzwerk- und Pfadanalyse

Das Tool MiRNet, eine integrierte Plattform zur Korrelation von miRNAs mit Genen, wurde zur Entwicklung des miRNA-DEG-Interaktionsnetzwerks verwendet. Die Interaktionsdaten von MiRNet stammen aus miRTarBase v7.0, TarBase v7.0 und miRecords, welche Gen-miRNA-Assoziationen zusammenfassen. Die am stärksten mit den gemeinsamen Genen von Sarkoidose und Lungenkrebs vernetzten miRNAs wurden durch Analyse der Grad- und Betweenness-Zentralität identifiziert.27].

Enrichr (https://maayanlab.cloud/Enrichr/) wurde auch eingesetzt, um die mit den gemeinsamen Genen verbundenen Signalwege zu untersuchen und den am stärksten angereicherten, überlappenden Signalweg zwischen Sarkoidose und LC zu identifizieren [28].

Angereicherte Immunzellen

Mithilfe des webbasierten Tools WebCSEA (Web-based Cell-type Specific Enrichment Analysis of Genes) wurden darüber hinaus angereicherte Immunzellen identifiziert, die mit diesen DEGs assoziiert sind.29Diese Plattform nutzt umfassende Genexpressionsdatensätze, um spezifische Immunzelltypen zu identifizieren, die signifikant mit den eingegebenen Abfragegenen angereichert sind (gemeinsame differentiell exprimierte Gene zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs). Diese Analyse ermöglicht Einblicke in die mit den identifizierten differentiell exprimierten Genen assoziierte Immunlandschaft und liefert Hinweise auf die immunologischen Mechanismen, die möglicherweise der Pathogenese von Sarkoidose und Lungenkrebs zugrunde liegen.

Vorhersage der Struktur eines vielversprechenden Arzneimittels

Um potenzielle Wirkstoffe zu identifizieren, die auf gemeinsame differentiell exprimierte Gene (DEGs) bei Sarkoidose und Lungenkrebs abzielen, wurde die Drug Gene Interaction Database (DGIdb) genutzt. Die DGIdb ist eine umfassende Ressource mit über 14.144 Wirkstoff-Gen-Interaktionen, die 2.611 menschliche Gene und 6.307 Wirkstoffe umfassen. Durch Eingabe der Namen der häufig veränderten Gene in die DGIdb-Oberfläche kann eine Liste potenzieller Wirkstoffe generiert werden, die mit diesen spezifischen Genen interagieren.[30] Dieser Ansatz ist entscheidend für die Identifizierung von Wirkstoffen, die die Aktivität gemeinsamer Gene modulieren und somit therapeutisches Potenzial besitzen.[31]].

Strukturelle und mikrostrukturelle Charakterisierung des Wirkstoffs mittels XRD

Die Struktur des ausgewählten Wirkstoffs Metformin wurde mittels Röntgenpulverdiffraktometrie (XRD) charakterisiert. Die XRD-Messungen erfolgten mit einem Bruker D8 Advance Diffraktometer (da Vinci Modell) bei 40 kV und 40 mA unter Verwendung von Ni-gefilterter CuKα-Strahlung (λ = 1,5418 Å). Mit einer Schrittweite von 0,02° 2θ und einer Scanzeit von 5 s pro Schritt wurde das XRD-Muster im Schrittscan-Modus im Streuwinkelbereich von 20°–80° 2θ erfasst.

Rietveld-Verfeinerung des XRD-Musters

Es ist allgemein anerkannt, dass die Analyse des Röntgendiffraktogramms (XRD) die Identifizierung verschiedener Struktur- und Mikrostruktureigenschaften eines Wirkstoffkandidaten ermöglicht, darunter Kristallinität, Phasenzusammensetzung, Gitterparameter und Kristallitgröße. Das XRD-Muster weist zahlreiche Reflexe auf. Die Rietveld-Verfeinerung ist eine effektive Methode zur Bestimmung der Gitterparameter, der Kristallitgröße, der mittleren quadratischen Gitterverzerrung und weiterer Struktur- und Mikrostruktureigenschaften der kristallinen Phase des Wirkstoffs.

Basierend auf den Strukturdaten der separat identifizierten Phase im Metformin aus den entsprechenden ICSD/COD-Dateien wurde ein XRD-Muster (Ic) mit Hilfe der Rietveld-Software MAUD 2.7 simuliert. Nach der Verfeinerung einer Reihe von Phasenstruktur- und Mikrostrukturparametern sowie bestimmter instrumenteller Parameter wurde das simulierte XRD-Muster mit dem experimentell ermittelten Muster (Io) abgeglichen.[32,33] Zur Anpassung der Hintergrundintensität wurde ein Polynom 5. Grades verwendet. Die Güte der Anpassung (GoF), das Verhältnis des erwarteten Restfehlers (Rexp) zum gewichteten Restfehler (Rwp), definiert als GoF = Rexp/Rwp, wurde zur Überwachung des Anpassungsprozesses bis zum Erreichen des Idealwerts Eins herangezogen. Ein GoF-Wert nahe Eins deutet auf eine ausgezeichnete Anpassungsqualität hin. Für Metformin beträgt der Wert in der vorliegenden Untersuchung 1,26, was eine gute Übereinstimmung mit dem XRD-Muster anzeigt.

Zelllebensfähigkeitstest

Die Wirkung von Metformin auf die Viabilität der Zelllinie A549 (abgeleitet von humanen alveolären Basalepithelzellen eines Adenokarzinoms), von HeLa-Zellen (einer bekannten epithelialen Krebszelllinie) und von humanen normalen Lungenfibroblasten (WI38-Zellen) wurde mittels MTT-Test (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazoliumbromid) untersucht. Die Zellen wurden in 96-Well-Kulturplatten (10^3) kultiviert.$_4$Zellen pro Vertiefung) in DMEM-Medium mit 5 % CO_2 unter feuchten Bedingungen. Anschließend wurden die Zellen 48 h lang mit verschiedenen Metformin-Konzentrationen (0–400 µg/ml) behandelt. MTT (5 mg/ml) wurde in PBS gelöst, zu jeder Vertiefung (20 µl) gegeben und inkubiert, bis ein violetter Niederschlag sichtbar war. Der Niederschlag wurde in 100 µl Triton X-100 gelöst und die Absorption mit einem ELISA-Reader (MultiskanEX, Lab Systems, Helsinki, Finnland) bei einer Messwellenlänge von 570 nm und einer Referenzwellenlänge von 650 nm gemessen.

Kultivierte A549-, HeLa- und WI38-Zellen wurden 48 Stunden lang mit Metformin (0, 200 und 400 µg/ml) behandelt. Morphologische Veränderungen wurden anschließend mit einem inversen Mikroskop (Olympus CKX41) beobachtet. Bei höheren Dosen traten in A549- und HeLa-Zellen eine Abrundung und Ablösung der Zellen auf, während WI38-Zellen eine höhere Resistenz zeigten.

Koloniebildungstest

Kultivierte A549- und HeLa-Zellen (1×10_4Zellen/ml (anfänglich ausgesät) wurden 48 h lang mit unterschiedlichen Metformin-Konzentrationen (0–400 µg/ml) behandelt. Nach dem Medienwechsel wurden die Zellen jeder Gruppe trypsinisiert, um eine Einzelzellsuspension zu erhalten, und eine gleiche Anzahl von Zellen (1×10_3Zellen/ml) wurden in 35-mm-Petrischalen ausgesät. Die Zellen wurden anschließend sieben Tage lang kultiviert. Die nach der Inkubation entstandenen lebensfähigen Kolonien wurden mit Kristallviolett angefärbt. Nach dem Färben und der Bildaufnahme der Petrischalen wurde der Farbstoff in 10%iger Essigsäure gelöst und die Absorption bei 600 nm mit einem Multiskan EX-Plattenlesegerät (Lab Systems, Helsinki, Finnland) gemessen.

Ergebnisse

Identifizierung differentiell exprimierter Gene bei Sarkoidose und Lungenkrebs im Vergleich zu Kontrollen

Nach der Analyse der Rohdaten zeigte sich, dass bei Sarkoidose-Patienten im Vergleich zu den Kontrollen 81 Gene hochreguliert und 39 Gene herunterreguliert waren. Bei Patienten mit Lungenkrebs waren 515 Gene im Vergleich zu den Kontrollen erhöht und 741 Gene herunterreguliert. Um den Beitrag der veränderten Gene zur Gesamtvarianz im Datensatz zu bewerten, wurde ein VIP-Plot (Variable Importance in Projection) erstellt. VIP-Scores spiegeln die relative Bedeutung der einzelnen Merkmale wider, wobei höhere Werte eine größere Relevanz anzeigen.

Unterscheidung zwischen Krankheits- und Kontrollgruppen [34, 35 Ebenso wurden Mittelwert-Varianz- und Mittelwert-Streuungsdiagramme erstellt, um die Verteilung und Variabilität der Genexpression zu visualisieren und sicherzustellen, dass nur hochkonfidente differentiell exprimierte Gene (DEGs) anhand der definierten Cut-off-Kriterien ausgewählt wurden. VIP-, Mittelwert-Varianz- und Mittelwert-Streuungsdiagramme der veränderten Gene bei Sarkoidose und Lungenkrebs im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollen sind in der ergänzenden Abbildung dargestellt.1Die

Gemeinsame differentiell exprimierte Gene zwischen Sarkoidose und LC

Eine vergleichende Analyse von 120 differentiell exprimierten Genen (DEGs), die bei Sarkoidose identifiziert wurden, und 1.256 DEGs bei Lungenkrebs ergab zwölf Gene (*SALL4*,*WNT10A*,*RASAL1*,*CAMK2B*,*GADD45B*, *KLF4*,*OLR1*, *CSF3*,*WIF1*,*RAMP3*,*Alter*, Und*PRKAG3*), die bei beiden Erkrankungen im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollen häufig verändert waren. Ergänzende Tabellen1Und 2Die Tabelle liefert Details zu den gemeinsamen, signifikant veränderten genetischen Signaturen beider Erkrankungen. Die Faltänderung und die entsprechenden Werte der Falsch-Entdeckungsrate (FDR) für jedes differentiell exprimierte Gen (DEG) sind in der ergänzenden Tabelle aufgeführt.1und 2.

Unter den zwölf gemeinsamen DEGs*SALL4, WNT10A, RASAL1, CAMK2B* wurden signifikant hochreguliert, während *GADD45B, KLF4, OLR1, CSF3, WIF1, RAMP3*Und*Alter* Im Vergleich zu den Kontrollen war die Expression sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs herunterreguliert.*Die* Zusätzlich,*PRKAG3*Die Expression war bei Sarkoidose deutlich erhöht, bei Lungenkrebspatienten jedoch verringert. Die gemeinsamen differentiell exprimierten Gene (DEGs) machen 0,87 % der insgesamt 1376 DEGs aus.

Validierung überlappender Gene

Die Expression der zwölf überlappenden Gene wurde sowohl in Sarkoidose- als auch in Lungenkrebs-Datensätzen validiert, um ihre Konsistenz und Relevanz für beide Erkrankungen zu bestätigen und sicherzustellen, dass die identifizierten Gene robuste, beiden Krankheiten gemeinsame molekulare Signaturen darstellen. Die Sarkoidose-Datensätze (GSE19314, GSE162712 und GSE192829) und die Lungenkrebs-Datensätze (GSE18842 und GSE103888) wurden im Vergleich zu ihren jeweiligen Kontrollen analysiert, um die Expressionsmuster der zwölf überlappenden Gene mithilfe des GEO2R-Tools zu validieren. Zur weiteren Untermauerung unserer Ergebnisse haben wir mehrere zuvor veröffentlichte Studien mit ähnlichen Expressionstrends ausgewertet. Insbesondere die Studien von Sun et al. [36], Gatenby et al. [37], und Miao et al. [38] bestätigten unsere Ergebnisse und unterstrichen damit die Beteiligung dieser Gene an entzündlichen und onkogenen Prozessen.

Um die veränderte Genexpression mit besonderem Fokus auf Lungenkrebs unabhängig zu validieren, nutzten wir die Online-Plattform GEPIA, die Transkriptomdaten aus TCGA und GTEx integriert. Mithilfe dieses Tools konnten wir die differentiellen Expressionsmuster der Kandidatengene in Lungenkrebs-Proben im Vergleich zu normalem Lungengewebe weiter bestätigen.

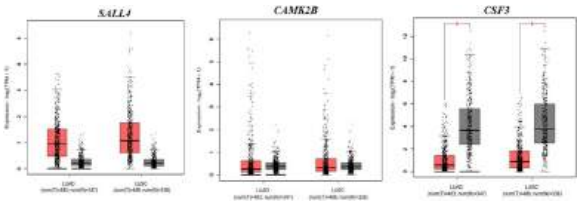

Abb. 2GEPIA-Boxplots zeigen die Expressionsmuster der drei am stärksten dysregulierten Gene (*SALL4, CAMK2B, CSF3*) Gemeinsamkeit zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs

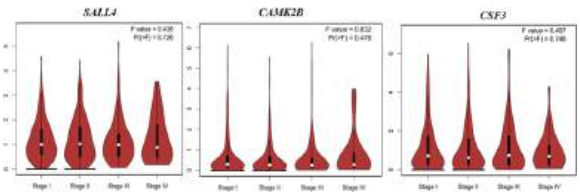

Abb. 3GEPIA-Violindiagramme, die die Expressionsmuster von *SALL4*, *CAMK2B*, Und*CSF3*Die ANOVA-Analyse ergab F-Werte von 0,43, 0,40 und 0,83 mit entsprechenden Pr(> F)-Werten von 0,72, 0,74 und 0,47, was auf keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien hinweist. Diese Gene weisen jedoch eine Dysregulation auf.

Bei Sarkoidose und Lungenkrebs variiert ihre Expression nicht signifikant über die TNM-Stadien hinweg.

Dieses Tool konnte nicht für Sarkoidose verwendet werden, da es speziell für die Analyse der Genexpression in Krebs- und Normalgewebe entwickelt wurde und keine Datensätze für Sarkoidose verfügbar sind. Die GEPIA-Boxplots zeigten einen ähnlichen Expressionstrend für die überlappenden Gene, wobei die Expression der drei am stärksten differentiell exprimierten Gene (DEGs)*SALL4, CAMK2B, CSF3*), basierend auf dem Protokoll2(Veränderungsfaktor), dargestellt in Abb.2Unter den drei am stärksten fehlregulierten Genen, *CSF3*In Tumorproben von Lungenadenokarzinomen und Lungenplattenepithelkarzinomen wurde im Vergleich zu den Kontrollen eine signifikante Dysregulation festgestellt, die statistisch signifikant war.$P<0{,}05$, unabhängiger t-Test). Es wurde jedoch kein signifikanter Unterschied in der Expression beobachtet für*SALL4*Und*CAMK2B* zwischen Tumor- und Kontrollgruppen. Die Expressionsprofile der verbleibenden neun Gene sind in der ergänzenden Abbildung dargestellt.2Die

Gesamtstadienbezogene Assoziation und Überlebensmuster für LC

GEPIA-Violin-Plots, basierend auf klinischen Annotationen von TCGA, zeigten den Zusammenhang zwischen Genexpressionsniveaus und TNM-Stadien (siehe Abb.).3Die Abbildung veranschaulicht die Expressionsmuster der drei am stärksten veränderten Gene bei LC-Patienten. Die Violine zeigt die Expressionsmuster von *SALL4*,*CAMK2B*, Und*CSF3*Die ANOVA-Analyse ergab F-Werte von 0,43, 0,40 und 0,83 mit entsprechenden Pr(> F)-Werten von 0,72, 0,74 und 0,83.

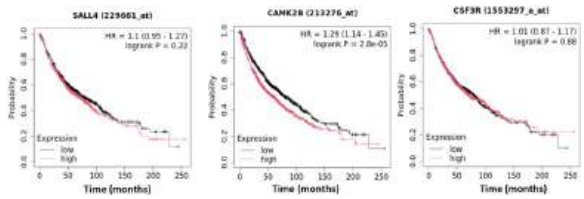

Abb. 4 Kaplan-Meier-Überlebensanalyse der drei am stärksten dysregulierten Gene (*SALL4, CAMK2B, CSF3*) Gemeinsamkeit zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs

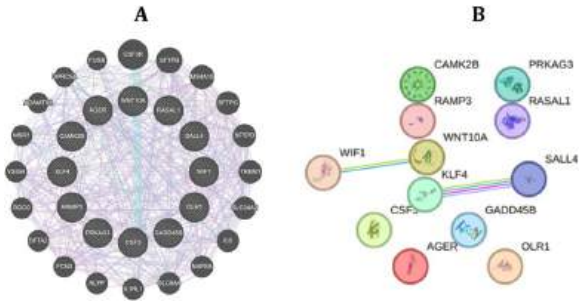

Abb. 5 Interaktionsnetzwerkanalyse gemeinsamer Gene bei Sarkoidose und Lungenkrebs.**A**Das GeneMania-Interaktionsnetzwerk zeigte eine Koexpression von 68,30 % der überlappenden Gene, wobei in 18,64 % der Fälle eine Kolokalisation beobachtet wurde.**B**Das auf dem STRING-Tool basierende Protein-Protein-Interaktionsnetzwerk (PPI) zeigte 12 Knoten und 2 Kanten mit einer PPI-Anreicherung.*P*Der p-Wert von 0,22 deutet auf eine geringe Wechselwirkung zwischen den gemeinsamen Proteinen hin.

und 0,47, was darauf hindeutet, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Stadien bestehen. (Ergänzende Abb.)3 Darstellung der Expression der anderen neun Gene in LC.

Während die Violin-Plot-Analyse zeigte, wie die Expression der zwölf häufigsten differentiell exprimierten Gene (DEGs) in verschiedenen Stadien der Lungenkrebserkrankung variierte, untersuchten wir deren potenzielle klinische Relevanz zusätzlich mittels einer Gesamtüberlebensanalyse. Ähnlich der stadienbasierten Analyse wurde die Überlebensanalyse ausschließlich für Lungenkrebspatienten durchgeführt, da Überlebensdaten nur für diese Gruppe verfügbar waren. Abbildung4Die Hazard Ratio (HR) wird mit 95%-Konfidenzintervallen (KI) und Log-Rank-Test dargestellt. *P*-Werte für die drei am stärksten mit der Erkrankung assoziierten Gene bei diesen Patienten. Die Gesamtüberlebensanalyse mittels Kaplan-Meier-Plotter zeigte, dass eine höhere Expression von*CAMK2B*war signifikant mit einer schlechten Prognose bei LC-Patienten assoziiert (HR=1,29, 95%-KI: 1,14–1,25, Logrank-Test p=2,8e-5). Im Gegensatz dazu*SALL4*(HR=1,1, 95%-KI: 0,95–1,27, Log-Rank-p=0,22) und*CSF3*(HR=1,01, 95% KI: 0,87–1,17, Log-Rank p=0,88) zeigten keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit den Überlebensergebnissen.

Um einen umfassenden Überblick zu geben, siehe ergänzende Abbildung.4veranschaulicht die Überlebensmuster der übrigen analysierten Gene und untermauert diese Ergebnisse weiter. Der Einfluss von auf das Überleben*OLR1*(HR = 0,86, 95 %-KI: 0,76–0,96, Log-Rank-Test*P* =0,01),*WNT10A*(HR = 0,86, 95 %-KI: 0,74–0,99, Log-Rank-Test*P* =0,039),*RASAL1*(HR = 1,25, 95 %-KI: 1,11–1,41, Log-Rank-Test*P* =2e-04),*RAMP3*(HR = 0,98, 95 %-KI: 0,87–1,11, Log-Rank-Test*P* =0,8),*GADD45B*(HR = 0,87, 95 %-KI: 0,77–0,98, Log-Rank-Test*P* =0,02),*KLF4*(HR = 1,15, 95 %-KI: 1,02–1,3, Log-Rank-Test*P* =0,02),*Alter*(HR = 0,93, 95 %-KI: 0,82–1,04, Log-Rank-Test*P* =0,21),*WIF1*(HR = 0,71, 95 %-KI: 0,63–0,8, Log-Rank-Test*P* =1,1e-08), und*PRKAG3* (HR=1,12, 95%-KI: 0,97–1,3, Log-Rank-Test)*P*=0,12) ist in der ergänzenden Abbildung dargestellt.4Die

Interaktionsnetzwerk und angereicherte Signalwege

Die GeneMania-Interaktionsnetzwerkanalyse ergab eine Koexpression von 68,30 % zwischen diesen überlappenden Genen bei Sarkoidose und LC. Weiterhin wurde eine Kolokalisation von 18,64 % zwischen diesen gemeinsamen Genen festgestellt (Abb. 1). 5A) Weitere Details zum Interaktionsnetzwerk

Die Analyse, einschließlich der Beziehungen einzelner Gene, ist in der ergänzenden Tabelle 3 dargestellt. Die STRING-Datenbank wurde zur Erstellung des PPI-Netzwerks verwendet, das 12 Knoten und 2 Kanten zwischen den von den gemeinsamen Genen kodierten Proteinen aufzeigt. Die PPI-Anreicherung*P*Der -Wert betrug 0,22, was darauf hindeutet, dass die beobachtete Konnektivität im Vergleich zu den Zufallserwartungen statistisch nicht signifikant war (Abb.5B) Anschließend wurde die Pathway-Anreicherung mittels Enrichr analysiert und die statistische Signifikanz anhand des Fisher-Exakt-Tests unter Berücksichtigung multipler Vergleiche ermittelt. Der Wnt-Signalweg war sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs signifikant angereichert, basierend auf den zwölf gemeinsamen differentiell exprimierten Genen (DEGs) bei Sarkoidose und Lungenkrebs. Die vollständige Liste der signifikant angereicherten Signalwege sowie deren FDR-Werte ist in Tabelle S4 (im Anhang) aufgeführt.

Identifizierung potenzieller miRNAs und Transkriptionsfaktoren

Es wurden auch die miRNAs und Transkriptionsfaktoren bestimmt, die mit den überlappenden Genen zwischen Sarkoidose und LC assoziiert sind. Zwei miRNAs, hsa-mir-34a-5p und hsa-mir-16-5p, zeigten die stärkste Assoziation mit diesen zwölf Genen, basierend auf der Gradzentralität des Gen-miRNA-Netzwerks (Cut-off-Wert = 8) (Ergänzende Abb.).5Das vollständige Netzwerk umfasste 71 Knoten und 167 Kanten. Darüber hinaus zeigte das miRNet-Tool, dass drei Transkriptionsfaktoren (PPARG, NFKB1 und RELA) die stärksten Interaktionen mit den gemeinsamen differentiell exprimierten Genen (DEGs) von Sarkoidose und Lungenkrebs aufwiesen. Diese Transkriptionsfaktoren wurden anhand eines Schwellenwerts von 2 für die Knotengradzentralität identifiziert, was auf ihre potenzielle regulatorische Bedeutung innerhalb des gemeinsamen Gennetzwerks hinweist (siehe Abb. S1 im Anhang).6).

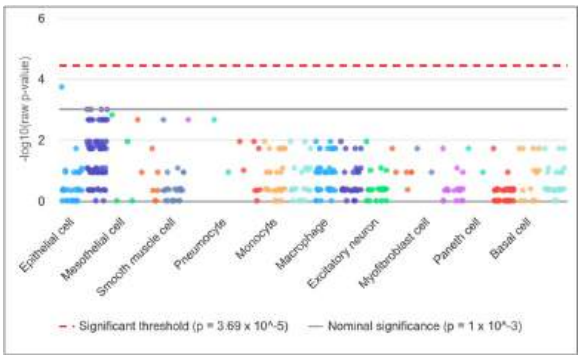

Abb. 6 Die Anreicherungsanalyse mithilfe des webbasierten Tools WebCSEA (Web-based Cell-type Specific Enrichment Analysis) ergab, dass Epithelzellen die am stärksten angereicherten Immunzellen sind, die mit den gemeinsamen Genen von Sarkoidose und Lungenkrebs assoziiert sind.

WebCSEA zeigte, dass Sarkoidose und LC in Epithelzellen angereichert sind.

In dieser Studie wurde das WebCSEA-Tool eingesetzt, um die Zellspezifität der Anreicherung von überlappenden Genen zu untersuchen, die bei Sarkoidose und Lungenkrebs identifiziert wurden. Die Analyse ergab, dass Epithelzellen die am stärksten angereicherten Zelltypen sind, die mit diesen gemeinsamen Genen assoziiert sind (Abb. 1).6Epithelzellen bilden die erste Verteidigungslinie der Lunge, indem sie die Barrierefunktion aufrechterhalten und Immunreaktionen modulieren. Bei Sarkoidose stört eine granulomatöse Entzündung die Epithelhomöostase, während Epithelzellen bei Lungenkrebs eine maligne Transformation durchlaufen. Beides trägt durch Fibrose, Immunaktivierung und Tumorentwicklung zum Fortschreiten der Erkrankung bei.

Identifizierung und Strukturanalyse potenzieller Arzneimittel

Um potenzielle therapeutische Kandidaten zu identifizieren, die auf die zwölf gemeinsamen Gene abzielen, die bei Sarkoidose und Lungenkrebs eine Rolle spielen, nutzten wir die Drug-Gene Interaction Database (DGIdb). Die Liste aller potenziellen Wirkstoffe, die auf die gemeinsamen Gene bei Sarkoidose und Lungenkrebs abzielen, ist in der ergänzenden Tabelle 5 aufgeführt. Unter den analysierten Wirkstoffen erwies sich Metformin mit einem Interaktionswert von 1,795 als vielversprechendster Kandidat.*PRKAG3*Die

XRD-Musteranalyse mittels Rietveld-Verfeinerung für Metformin

Die strukturellen Eigenschaften des Wirkstoffkandidaten Metformin wurden mittels XRD analysiert, und das resultierende Muster wurde durch Rietveld-Analyse verfeinert, um detaillierte Informationen über seine Kristallstruktur und Phasenreinheit zu erhalten. Abbildung7veranschaulicht die Rietveld-Verfeinerung des XRD-Musters für reines Metformin ($C_4H_{12}ClN_5$), ohne erkennbare Verunreinigungen. Das XRD-Muster entspricht einem monoklinen Kristallsystem (COD #2,108,029; Raumgruppe: $P2_1/c$) mit den Gitterparametern a = 7,9104 Å, b = 13,8794 Å, c = 7,9310 Å und β = 114,6060°. Die Übereinstimmung der beobachteten (Io) und berechneten (Ic) Intensitäten, dargestellt durch leere blaue Punkte bzw. durchgezogene schwarze Linien, belegt die Genauigkeit der Verfeinerung. Die als grüne Linie dargestellten Residuen (Io-Ic) bestätigen eine hohe Anpassungsgüte.

Die Rietveld-Verfeinerung lieferte wichtige Strukturparameter wie Kristallitgröße und mittlere quadratische Mikrospannung, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind.2Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die reine Phase von Metformin aus Nanokristallen mit einer Größe von etwa 105 nm besteht, die nur minimale Gitterverzerrungen aufweisen, was die strukturelle Integrität des Medikaments unterstützt.

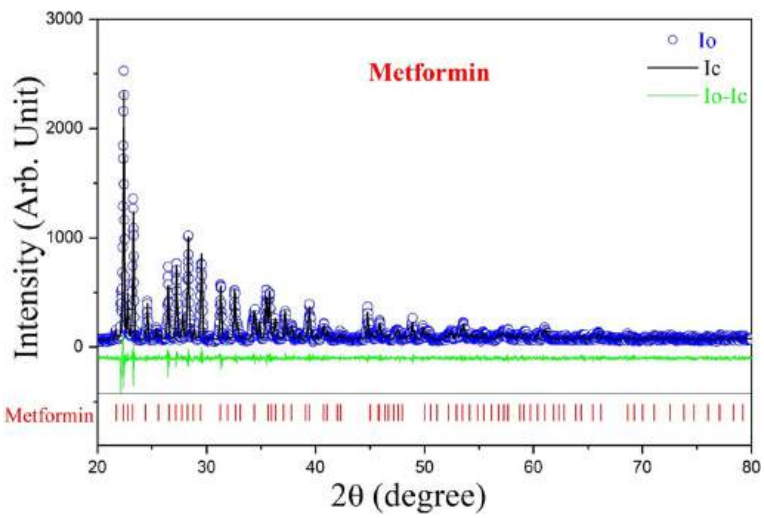

Abb. 7 Die Rietveld-Verfeinerung des Röntgenbeugungsmusters (XRD) von reinem Metformin zeigt die Kristallstruktur und Phasenreinheit des Wirkstoffs auf Basis der XRD-Daten.

Tabelle 2 Struktur- und mikrostrukturelle Parameter, die aus der Rietveld-Analyse von Metformin gewonnen wurden

Nanokomposit	Kristalline Verbindung	Zellparameter (Å)			Kristallitgröße (nm)	RMS-Mikrostrain (×10-4)
		A	B	C		
Metformin	$C_4H_{11}N_5$• HCl	7,9853	13,9265	7,9852 β = 114,89₀	104,65	0,11

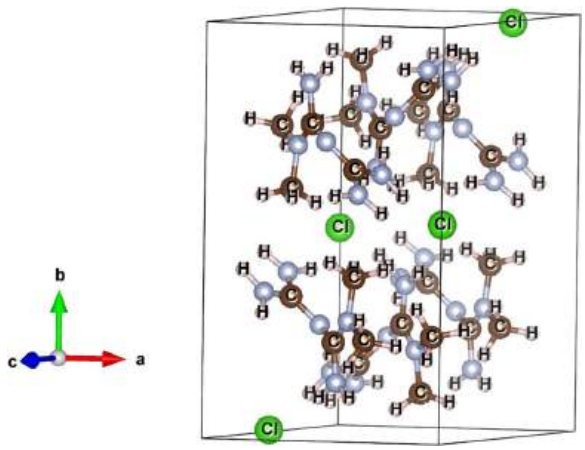

Abb. 8 Die Elementarzellenstruktur von Metformin wurde mittels Röntgenbeugungsanalyse bestimmt und zeigt die detaillierte kristallographische Anordnung der Wirkstoffmoleküle.

Zusätzlich wurde die Einheitszelle von Metformin mithilfe der VESTA-Software visualisiert (Abb.).8) und liefern so eine klare Darstellung seiner molekularen Struktur. Diese Ergebnisse bestätigen, dass das in nachfolgenden Zellkulturtests verwendete Metformin eine hohe strukturelle Reinheit und Integrität aufweist und sich daher für die biologische Bewertung eignet.

Wirkung von Metformin auf A549-, HeLa- und WI38-Zellen

MTT-Test Metformin reduzierte die Lebensfähigkeit von A549- und HeLa-Zellen innerhalb von 48 Stunden Inkubation konzentrationsabhängig mit IC50-Werten von etwa 350 µg/ml bzw. 400 µg/ml. Wir untersuchten auch die Wirkung von Metformin auf das Wachstum normaler Lungenfibroblasten (WI38-Zellen) unter ähnlichen Wachstumsbedingungen. Die Wachstumshemmung der WI38-Zellen war jedoch im Vergleich zu A549- und HeLa-Zellen signifikant geringer. Wir beobachteten nach 48-stündiger Behandlung mit der höchsten Metformin-Dosis (500 µg/ml) maximal 25 % Zellsterben bei normalen Lungenfibroblasten (WI38-Zellen) (Abb. 1).9 Diese Ergebnisse legen nahe, dass Metformin eine selektive Zytotoxizität gegenüber Krebszellen aufweist, während es für normale menschliche Zellen vergleichsweise ungiftig bleibt.

Zellmorphologiestudie

Wir haben auch die morphologische Veränderung von Krebszellen in Gegenwart von Metformin beobachtet. Kultivierte A549- und HeLa-Zellen. WI38-Zellen wurden 48 Stunden lang mit verschiedenen Metformin-Konzentrationen (0, 200 und 400 µg/ml) behandelt, und es wurden Hellfeldaufnahmen von Kontroll- und behandelten Zellen mit einem inversen Mikroskop des Typs Olympus CKX41 angefertigt (Abb. 1).10). Das linke Feld in der Abb.10(AC) zeigt die unbehandelten Kontrollzellen. Bei einer Dosis von 200 µg/ml (unterhalb der IC50-Dosis) waren sowohl A549- als auch HeLa-Zellen betroffen, da viele Zellen kleiner und runder wurden (Abb. 1).10DF). Bei einer IC50-Dosis von 400 µg/ml veränderte sich die Morphologie der meisten Zellen, und eine signifikante Anzahl von Zellen war vollständig abgerundet und löste sich vom Substrat ab, was auf tote Zellen hindeutet (Abb. 1).10GI). WI38-Zellen zeigten hingegen eine höhere Resistenz und waren im Vergleich zu A549- und HeLa-Zellen weniger stark beeinträchtigt. Selbst bei einer Dosis von 400 µg/ml waren die morphologischen Veränderungen der WI38-Zellen nicht sehr ausgeprägt. Dieses Ergebnis stimmte gut mit dem Ergebnis des MTT-Tests überein.

Koloniebildungstest

Um die langfristige und irreversible wachstumshemmende Wirkung von Metformin auf A549- und HeLa-Zellen zu untersuchen, beobachteten wir die Koloniebildung der Zellen nach 48-stündiger Inkubation mit verschiedenen Metformin-Konzentrationen (0–400 µg/ml) und ließen sie anschließend sieben Tage lang lebensfähige Kolonien bilden. Die lebensfähigen Kolonien wurden mit Kristallviolett angefärbt. Wir stellten fest, dass die Koloniebildung beider Zelllinien durch die Metformin-Behandlung dosisabhängig reduziert wurde (Abb. 1).11A). Der Farbstoff wurde anschließend in 10%iger Essigsäure extrahiert und die Absorption bei 600 nm gemessen. Die Absorption bei 600 nm war nach Metformin-Behandlung ebenfalls verringert (Abb. 1).11B & C). Das Ergebnis bedeutet, dass die Koloniebildung von A549- und HeLa-Zellen durch Metformin gehemmt wurde und dass die Substanz einen langfristigen Einfluss auf das Wachstumspotenzial lebensfähiger Zellen haben könnte.

Diskussion

Der Übergang von Sarkoidose zu Lungenkrebs ist gut dokumentiert, und diese Korrelation ist signifikant mit einer schlechten Prognose bei Patienten mit Lungenkrebs verbunden. Obwohl der Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen häufig beobachtet wird, konzentrieren sich nur wenige Studien auf die gemeinsamen genetischen Überschneidungen zwischen diesen beiden Störungen. Im Gegensatz zu früheren Studien, die zelltypspezifische Expressionsmuster, wie beispielsweise Plasmazell-assoziierte Gene bei COVID-19, betonten [39] oder epigenetisch gesteuertes Gen

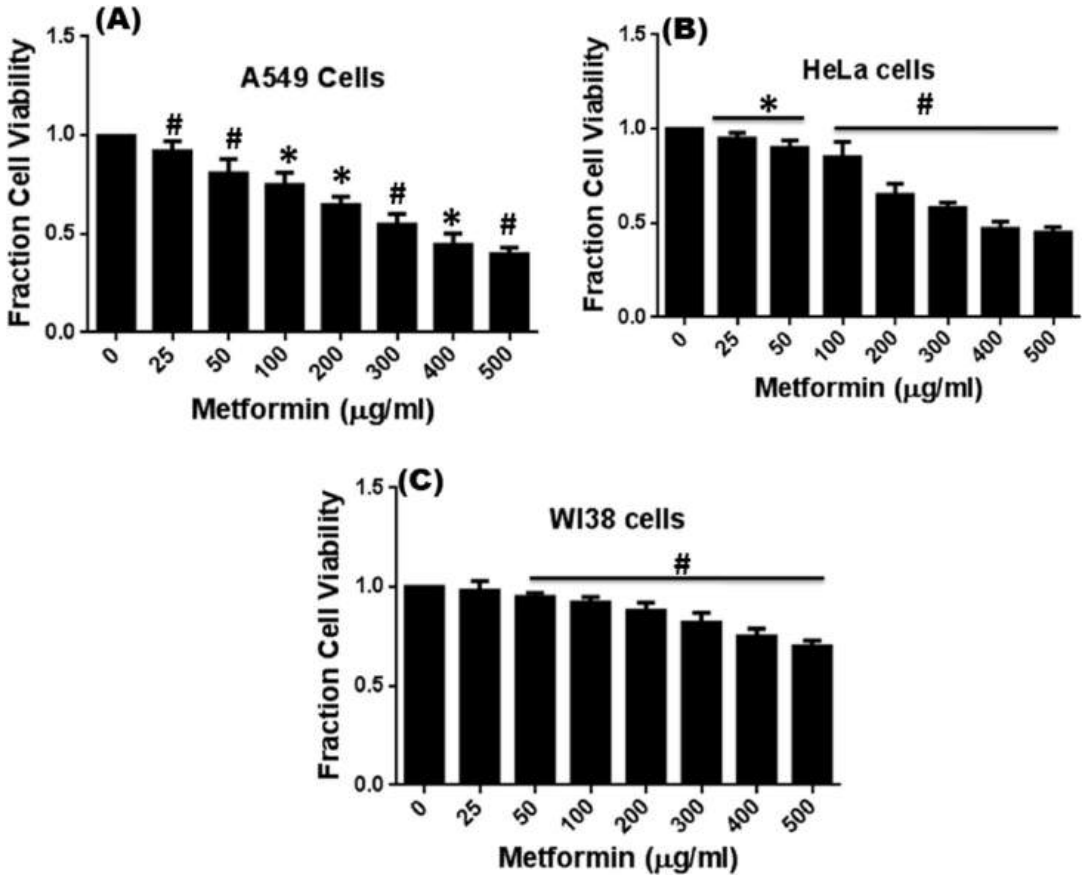

Abb. 9 Auswirkung von Metformin auf die Lebensfähigkeit normaler menschlicher Lungenkarzinomzellen (A549)**A**) und menschlichen Zervixkarzinom-HeLa-Zellen (**B**) und normale Lungenfibroblastenzellen WI38 (**C**) mittels MTT-Assay nach 48 h Behandlung. Die Daten stellen den Mittelwert ± Standardabweichung aus drei Versuchsreihen unter ähnlichen Bedingungen dar. * *P*<.05 und #*P*<.01 im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle

Signaturen für die Krebsprognose [40Die vorliegende Studie verfolgt einen integrativen, systembiologischen Ansatz. Dieser Ansatz stärkt nicht nur die biologische Plausibilität der Ergebnisse, sondern erleichtert auch die Identifizierung potenzieller therapeutischer Kandidaten, wie beispielsweise Metformin, mit Wirksamkeit in entzündlichen und onkogenen Kontexten. Wir nutzten hier einen fortschrittlichen computergestützten Ansatz, um die Korrelation zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs zu untersuchen und überlappende Gene, angereicherte Immunzellen und gemeinsame Signalwege zu identifizieren. Die Expression dieser Kandidatengene wurde in zusätzlichen Datensätzen validiert. Neben diesen gemeinsamen differentiell exprimierten Genen (DEGs) identifiziert die Studie auch genetische Regulatoren, darunter miRNAs und Transkriptionsfaktoren, und potenzielle Wirkstoffe, die auf die gemeinsame genetische Signatur abzielen. Darüber hinaus wurde eine detaillierte Strukturanalyse des potenziellen Wirkstoffs durchgeführt, um präzise Strukturinformationen auf atomarer Ebene zu gewinnen. Abschließend wurde die Wirkung des Wirkstoffs in vitro an Krebs- und normalen Zelllinien evaluiert.

Diese Studie deutet darauf hin, dass die Dysregulation von*SALL4, WNT10A, RASAL1, CAMK2B, GADD45B, KLF4, OLR1, CSF3, WIF1, RAMP3, AGER*Und*PRKAG*Sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs lassen sich Zusammenhänge mit gemeinsamen pathologischen Prozessen wie chronischer Entzündung, Immunungleichgewicht und gestörter zellulärer Signalübertragung beobachten. Beispielsweise führt die Hochregulierung von*WNT10A*,*RASAL1*, *CAMK2B*, Und*SALL4* deutet auf ihre Beteiligung an tumorfördernden Prozessen wie Zellproliferation, Migration und Immunflucht hin [36,41Eine erhöhte Expression dieser Gene korrelierte mit einer schlechteren Überlebensprognose bei Lungenkrebspatienten und unterstrich damit deren potenzielle Rolle bei der Krankheitsprogression.*WNT10A*ist ein wichtiger Bestandteil des Wnt/β-Catenin-Signalwegs, der sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs signifikant angereichert ist (FDR-korrigiert).*P*=0,001). Eine Dysregulation der Wnt-Signalübertragung wurde mit unkontrollierter Epithelproliferation, Immunflucht und einer schlechten Prognose bei Lungenkrebs in Verbindung gebracht [42 Umgekehrt führt die Veränderung von*PRKAG3*Bei beiden Erkrankungen dürfte es mit seiner Rolle bei der Regulierung des zellulären Energiestoffwechsels und des Stresses zusammenhängen.

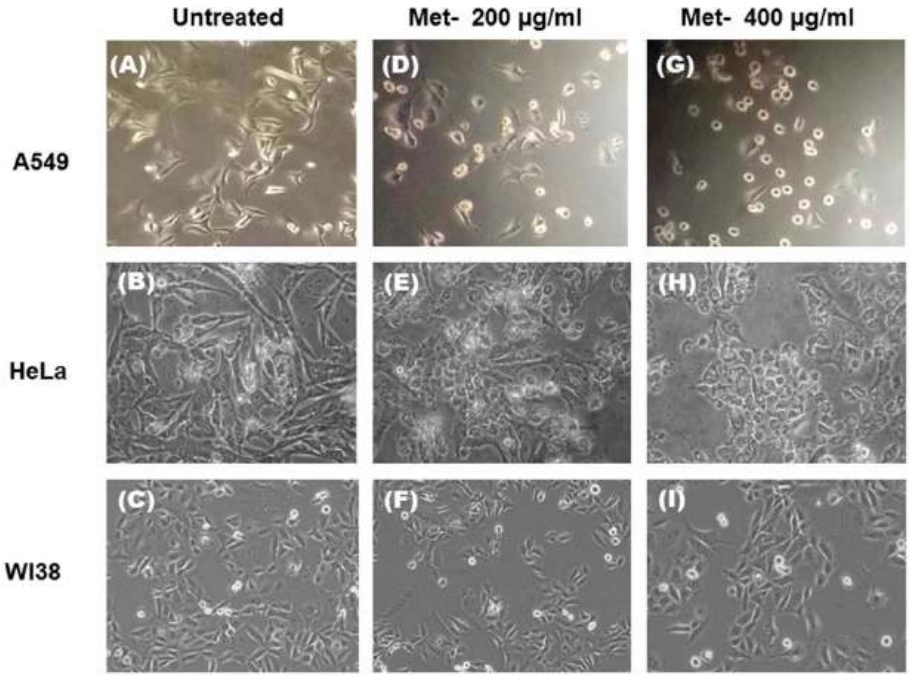

Abb. 10 Veränderung der Morphologie von A549-, HeLa- und WI38-Zellen durch Metformin. Hellfeldaufnahmen von unbehandelten und behandelten Zellen wurden mit einem inversen Mikroskop der Marke Olympus (Modell CKX41) angefertigt. **A**, **B**, Und **C** stellen unbehandelte A549-, HeLa- bzw. WI38-Zellen dar. **D**, **E**& **F** stellen A549-, HeLa- und WI38-Zellen dar, die mit 200 µg/ml Metformin behandelt wurden und **G**, **H**& **ICH** Die Abbildungen zeigen A549-, HeLa- und WI38-Zellen, die mit 400 µg/ml Metformin behandelt wurden. Die Aufnahmen wurden mit einem 20-fachen Objektiv angefertigt.

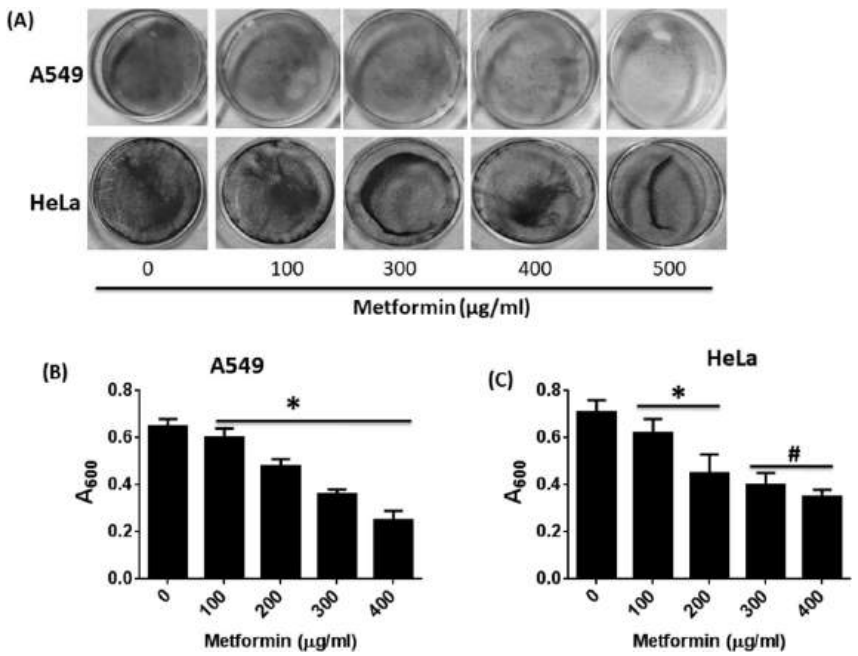

Abb. 11 Koloniebildungstest mit A549- und HeLa-Zellen nach Metformin-Behandlung. **A** Petrischalen mit Abbildungen der Mikrokoloniebildung von mit Metformin behandelten A549- und HeLa-Zellen nach Färbung mit Kristallviolett. Die Bilder sind in Graustufen dargestellt. **B**, **C** Balkendiagramm zur Darstellung der Absorption des Kristallviolett-Farbstoffs bei 600 nm, die repräsentativ für lebensfähige Kolonien nach Metformin-Behandlung ist. Die Daten stellen den Mittelwert ± Standardabweichung aus drei Versuchsreihen unter ähnlichen Bedingungen dar. *P<.05 und #P<.01 im Vergleich zur unbehandelten Kontrolle

Reaktionen, kritische Prozesse, die bei chronischen Entzündungskrankheiten und Krebs häufig gestört sind [43Die koordinierte Herunterregulierung von *KLF4*, *OLR1*, *CSF3*, *WIF1*, *RAMP3*, Und *Alter*, können tumorunterdrückende Mechanismen beeinträchtigen und dadurch das Fortschreiten von Krebs begünstigen, einschließlich verstärkten Tumorwachstums, Migration, Invasion und Metastasierung [41,44]. Zusätzlich, *GADD45B* fungiert als Tumorsuppressor durch die Vermittlung der DNA-Schadensantwort, und seine signifikante Herunterregulierung bei beiden Erkrankungen deutet auf beeinträchtigte zelluläre Stressreaktionen hin, die zu chronischen Entzündungen bei Sarkoidose und zur Tumorentstehung bei Lungenkrebs beitragen können.45Unter den zwölf identifizierten überlappenden Genen *SALL4*, *CAMK2B*, Und *CSF3R* Aufgrund ihrer Faltänderungswerte erwiesen sie sich als die prominentesten und rechtfertigen daher weitere Untersuchungen. Insgesamt könnte die veränderte Expression dieser zwölf genetischen Signaturen zur Pathogenese sowohl der Sarkoidose als auch der Lungenkrebs beitragen; jedoch werden weitere experimentelle Validierungen empfohlen, um diesen Zusammenhang zu bestätigen.

Zwei microRNAs, hsa-miR-34a-5p und hsa-miR-16-5p, zeigten starke Assoziationen mit diesen zwölf gemeinsamen differentiell exprimierten Genen (DEGs), die sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs vorkommen. Dies ist wahrscheinlich auf ihre regulatorischen Funktionen in wichtigen biologischen Signalwegen zurückzuführen, die mit Entzündung, Zellproliferation und Apoptose zusammenhängen. MiR-34a-5p ist dafür bekannt, Tumorwachstum und Entzündungen durch die gezielte Regulation von Genen, die an diesen Prozessen beteiligt sind, zu unterdrücken und dadurch potenziell den Verlauf beider Erkrankungen zu beeinflussen.46 Ebenso wurde miR-16-5p mit der Regulierung des Zellzyklusfortschritts und der Apoptose in Verbindung gebracht, was auf seine Rolle bei der Modulation zellulärer Reaktionen hindeutet, die sowohl bei Sarkoidose als auch bei Krebs gestört sind.47Hinsichtlich der Transkriptionsfaktoren zeigten PPARG, NFKB1 und RELA die stärkste Interaktion mit den gemeinsamen differentiell exprimierten Genen (DEGs) beider Erkrankungen. Da ihre Beteiligung an der Modulation der Immunantwort und der Gentranskription gut belegt ist, scheinen diese Beobachtungen mit bekannten biologischen Funktionen übereinzustimmen.48,49].

Es wurde außerdem festgestellt, dass Epithelzellen unter den gemeinsamen Genen von Sarkoidose und Lungenkrebs angereichert sind. Diese Anreicherung deutet darauf hin, dass diese Zellen eine entscheidende Rolle in den pathogenen Prozessen beider Erkrankungen spielen. Epithelzellen tragen maßgeblich zu Entzündungen, Fibrose und Gewebsumbau bei, was auf ihre Beteiligung an der Pathogenese der Sarkoidose hindeutet, wo diese Prozesse eine zentrale Rolle für das Fortschreiten der Erkrankung spielen.50,51Auch bei Lungenkrebs können Epithelzellen aufgrund dysregulierter Signalwege wie Wnt/β-Catenin eine maligne Transformation durchlaufen, was zu unkontrollierter Proliferation und Metastasierung führt.52Der Wnt-Signalweg, ein entscheidender Regulator der Zellproliferation, -differenzierung und -migration, ist auch an der Pathogenese sowohl der Sarkoidose als auch der Lungenkrebserkrankung beteiligt. Bei der Sarkoidose, einer entzündlichen Erkrankung Charakteristisch für die Granulombildung in der Lunge ist, dass eine aberrante Wnt-Signalübertragung zu einer gestörten Immunantwort und Fibrose beitragen kann.53Auch bei Lungenkrebs ist dieser Signalweg häufig gestört, was zu unkontrolliertem Zellwachstum und Metastasierung führt.52Wichtige Komponenten des Wnt-Signalwegs, wie beispielsweise β-Catenin, sind bei diesen Erkrankungen häufig überexprimiert oder mutiert, was auf einen potenziell gemeinsamen molekularen Mechanismus hindeutet, der ein therapeutisches Ziel darstellen könnte. Angesichts der starken Anreicherung von Epithelzellen und der Wnt-Signalgebung bei beiden Erkrankungen ist eine weitere experimentelle Validierung – einschließlich RT-qPCR, Immunhistochemie und Einzelzell-Transkriptomik – unerlässlich, um diese Ergebnisse und ihre Relevanz für die Präzisionsmedizin zu bestätigen.

Die Studie legt ferner nahe, dass Metformin eine potenzielle Therapieoption für LC-Patienten darstellen könnte, die entweder nach einer Sarkoidose an dieser Krankheit erkrankt sind oder eine Begleiterkrankung aufweisen, wie in verschiedenen Studien erwähnt [3, 4Metformin wurde trotz seines primären Zielmoleküls als potenzieller therapeutischer Kandidat ausgewählt. *PRKAG3*, was keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben bei Lungenkrebs zeigt, da seine Wirksamkeit durch mehrere zusammenwirkende Faktoren gestützt wird. Mechanistisch moduliert Metformin den Wnt-Signalweg, der in unserer Analyse sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs signifikant angereichert war, sowohl über AMPK-abhängige als auch AMPK-unabhängige Mechanismen [54,55Die Wnt-Signalübertragung trägt zur Fibrose bei, einem wichtigen Faktor für die Mortalität bei Sarkoidose.56], und es wurde gezeigt, dass Metformin die Wnt/β-Catenin-Aktivität in LC unterdrückt [57], was seine Relevanz bei beiden Erkrankungen unterstreicht. Im Vergleich zu den anderen identifizierten Wirkstoffkandidaten (siehe Ergänzungstabelle 4) bietet Metformin eine Kombination aus entzündungshemmenden und tumorhemmenden Wirkungen sowie oraler Bioverfügbarkeit, geringer Toxizität und einem gut etablierten klinischen Sicherheitsprofil. Es wies zudem einen hohen DGIdb-Interaktionswert auf (≥1.0) mit *PRKAG3* Auch die Literatur unterstützt die Anwendung von Metformin, indem Studien einen Zusammenhang zwischen Metformin und einem reduzierten Risiko für Lungenkrebs sowie einem verbesserten Überleben der Patienten herstellen.58Darüber hinaus beeinflusst Metformin den epithelial-mesenchymalen Übergang (EMT) durch die Herunterregulierung von Transkriptionsfaktoren wie KLF4, dessen Expression in unserem Datensatz signifikant verändert war.59Dies steht im Einklang mit unseren WebCSEA-Ergebnissen, die Epithelzellen als einen wichtigen angereicherten Zelltyp identifizierten. Die experimentelle Validierung mittels MTT-Zytotoxizitätstests und XRD mit Rietveld-Verfeinerung untermauert die Auswahl von Metformin als potenziellen Wirkstoffkandidaten zur Behandlung der gemeinsamen Erkrankung von Sarkoidose und Lungenkrebs, die auf den identifizierten gemeinsamen genetischen Veränderungen beruht.

Die detaillierte Strukturanalyse von Metformin mittels XRD-Analyse, die die monokline Phase und die nanokristalline Form (~ 105 nm) bestätigt, untermauert dessen Stabilität und Bioverfügbarkeit.

Die konzentrationsabhängige Reduktion der Lebensfähigkeit von A549-Zellen deutet darauf hin, dass Metformin die Proliferation von Krebszellen effektiv hemmt. Im Gegensatz dazu weist die minimale Wachstumshemmung in WI38-Zellen auf eine selektive Zytotoxizität von Metformin gegenüber Krebszellen hin, während normale Lungenfibroblasten geschont werden. Dieser differenzielle Effekt unterstreicht das Potenzial von Metformin als Therapeutikum mit reduzierter Toxizität für normales Gewebe. Frühere Untersuchungen haben gezeigt, dass Metformin in A549- und HeLa-Zellen zytotoxische Effekte durch Mechanismen wie mitochondriale Schädigung, Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS), Aktivierung von oxidativem Stress und Hemmung des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs induziert. Diese Studien liefern zusätzliche Erkenntnisse zum selektiven Einfluss von Metformin auf Krebszellen bei gleichzeitiger Schonung normaler Lungenfibroblasten.[60–64]Aufgrund seiner Fähigkeit, mit mehreren biologischen Zielstrukturen zu interagieren, und seines gut dokumentierten Sicherheitsprofils stellt Metformin ein vielversprechendes Therapeutikum zur Abschwächung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit überlappenden Merkmalen von Sarkoidose und Lungenkrebs dar und rechtfertigt weitere klinische Untersuchungen.

Diese Studie weist mehrere Einschränkungen auf. Erstens könnte eine eingehendere Untersuchung der einzigartigen Interaktionen und Signalwege bei Sarkoidose und Lungenkrebs wertvolle Einblicke in deren gemeinsame Pathophysiologie liefern und potenziell zu gezielteren und effektiveren Therapieansätzen führen. Zukünftige Forschung sollte daher einer strengen experimentellen Validierung Priorität einräumen, um die bioinformatischen Ergebnisse zu untermauern und deren therapeutische Implikationen weiter zu erforschen. Zweitens ist die Expression von *SALL4* Und *CAMK2B* Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den LC-Stadien. Diese fehlende stadienspezifische Expressionsdynamik könnte darauf hindeuten, dass diese drei Gene als frühe Treiber der Tumorentstehung fungieren, deren Dysregulation die maligne Transformation initiiert oder unterstützt, aber im Verlauf der Erkrankung nicht weiter moduliert wird. Darüber hinaus wird die Progression von LC durch komplexe und heterogene Prozesse beeinflusst – darunter epigenetische Regulation, Stromainteraktionen, Immunflucht und Metastasierungsmechanismen –, die sich möglicherweise nicht direkt in Genexpressionsprofilen widerspiegeln. Daher könnten diese Gene als stadienunabhängige prognostische Indikatoren dienen, was ihre potenzielle Relevanz für die Früherkennung oder als Basis-Biomarker anstelle von Markern für das Tumorwachstum unterstreicht. Drittens wurden Epithelzellen durch eine Zelltyp-Anreicherungsanalyse als der am stärksten angereicherte Zelltyp identifiziert; eine Einschränkung dieser Studie ist, dass Epithelzellen nicht direkt als primäres Forschungsobjekt ausgewählt wurden. Stattdessen verwendeten wir A549-Zellen, eine alveoläre Epithelkarzinomzelllinie, die alveoläre Epithelzellen vom Typ II repräsentiert.[65], das häufig zur Untersuchung von Zytotoxizität, oxidativem Stress und (pro-)inflammatorischen Reaktionen eingesetzt wird [66Darüber hinaus wurden HeLa-Zellen in diese Studie einbezogen. Als etablierte Epithelkrebszelllinie unterstützt sie die Bewertung epithelspezifischer Arzneimittelwirkungen. Obwohl A549- oder HeLa-Zellen wichtige Epithelmerkmale aufweisen, bilden sie die Komplexität nativer Epithelgewebe nicht vollständig ab. Zukünftige Forschung wird diese Einschränkung durch die Verwendung primärer Bronchialepithelzellen und 3D-Epithelorganoidkulturen beheben, um ein physiologisch relevanteres Modell zur Untersuchung der epithelspezifischen Genregulation und Arzneimittelwirkung im Kontext von Sarkoidose und Lungenkrebs zu etablieren. Die Einbeziehung von NCI-H2087 und anderen Adenokarzinom-spezifischen Zelllinien wird zudem die Krankheitsspezifität erhöhen und ein umfassenderes Verständnis der Arzneimittelwirksamkeit bei verschiedenen Lungenkrebs-Subtypen ermöglichen. Obwohl die Studie von der Verwendung mehrerer öffentlich zugänglicher Datensätze profitiert und robuste statistische Korrekturen implementiert, bleiben die inhärenten Einschränkungen von In-silico-Analysen bestehen. Die Validierung in unabhängigen Patientenkohorten, zusammen mit RT-qPCR und funktionellen Assays, ist unerlässlich, um die biologische Signifikanz und klinische Anwendbarkeit zu bestätigen. Fünftens ist die Ausweitung der Analyse auf größere Patientenkohorten entscheidend, um die Zuverlässigkeit und Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu verbessern. Obwohl mehrere unabhängige Transkriptomdatensätze die Analyse gestärkt haben, ist eine weitere In-vivo-Validierung notwendig. Obwohl MTT-Assays und XRD-Analysen die zytotoxischen Effekte und die strukturelle Integrität von Metformin bestätigten, muss dessen Langzeitwirkung auf Tumorprogression, Immunantwort und Fibrose in Tiermodellen und patientenabgeleiteten Xenotransplantaten validiert werden. Zukünftige Studien können auch RNA-Seq und Proteomprofilierung einbeziehen, um die molekularen Mechanismen von Metformin besser zu verstehen und die Lücke zwischen bioinformatisch gestützten Entdeckungen und klinischen Anwendungen bei Sarkoidose und Lungenkrebs zu schließen. Schließlich war unsere Studie nicht speziell darauf ausgelegt, einen kausalen Übergang von Sarkoidose zu Lungenkrebs zu untersuchen, sondern vielmehr gemeinsame molekulare Dysregulationen zu identifizieren, die zur erhöhten Anfälligkeit von Sarkoidose-Patienten für Lungenkrebs beitragen könnten. Die therapeutische Bewertung von Metformin zielte daher darauf ab, dessen Potenzial zur gezielten Beeinflussung dieser gemeinsamen pathogenen Achse zu erforschen, anstatt eine Erkrankung isoliert zu behandeln. Es wurde festgestellt, dass Metformin mit ... interagiert. *PRKAG3* Ein Gen, das in beiden Erkrankungen signifikant verändert ist und zytotoxische Wirkungen auf LC-Zellen zeigte, dessen Potenzial zur Verhinderung der malignen Progression bei Hochrisiko-Sarkoidosepatienten muss noch untersucht werden. Zukünftige Studien sollten die Rolle von Metformin in der Frühintervention, idealerweise mithilfe von Längsschnittmodellen oder patientenabgeleiteten Systemen, evaluieren, um festzustellen, ob es entzündliche oder onkogene Prozesse vor dem vollständigen Ausbruch der Erkrankung modulieren kann. Diese Untersuchungen werden dazu beitragen, zu klären, ob Metformin als Präventionsstrategie bei Sarkoidosepatienten mit Prädisposition für LC oder als Therapeutikum bei bereits bestehender LC wirksamer ist.

Die Ergebnisse unterstreichen jedoch die potenzielle doppelte Anwendbarkeit und bekräftigen den Wert von Strategien zur Wiederverwendung von Arzneimitteln bei der gezielten Beeinflussung konvergierender molekularer Mechanismen, insbesondere solcher, die Folgendes betreffen: *PRKAG3* Dysregulation bei Sarkoidose LC überlappende Erkrankungen.

Zusammenfassend unterstreicht diese Studie die klinische Relevanz des Verständnisses des Zusammenhangs zwischen Sarkoidose und Lungenkrebs, insbesondere Adenokarzinom. Da Granulome und Knotenbildung bei Sarkoidose häufig mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Lungenkrebs einhergehen, könnten weitere Untersuchungen zu deren Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Überleben der Patienten personalisierte Behandlungsstrategien ermöglichen. Die Analyse gemeinsamer molekularer Signalwege und Biomarker kann Klinikern helfen, zwischen gutartigen und bösartigen Lungenerkrankungen bei Sarkoidose-Patienten zu differenzieren und so eine frühere Erkennung und effektivere Behandlung von Lungenkrebs in dieser Patientengruppe zu ermöglichen. Letztendlich könnten diese Erkenntnisse durch die Verfeinerung diagnostischer Verfahren und die Optimierung therapeutischer Interventionen zu verbesserten Patientenergebnissen beitragen.

Abschluss

Die vorliegende Studie erweitert den aktuellen Wissensstand durch die Identifizierung von zwölf differentiell exprimierten Genen (DEGs), die sowohl bei Sarkoidose als auch bei Lungenkrebs vorkommen. Dies deutet auf einen gemeinsamen pathogenen Mechanismus beider Erkrankungen hin. Besonders hervorzuheben ist die Anreicherung des Wnt-Signalwegs unter diesen Genen, die eine wichtige molekulare Verbindung aufzeigt, die in früheren Studien nicht vollständig aufgeklärt wurde. Darüber hinaus zeigen unsere Ergebnisse eine signifikante Anreicherung von Epithelzellen unter diesen gemeinsamen Genen und unterstreichen deren entscheidende Rolle für die Barrierefunktion, das Geweberemodeling und die Immunregulation. Bei Sarkoidose tragen Epithelzellen durch Interaktionen mit Immunzellen zur Granulombildung bei, während sie bei Lungenkrebs eine zentrale Rolle bei der Tumorentstehung und -progression spielen.

Des Weiteren beobachteten wir, dass die veränderte Expression dieser gemeinsamen Gene mit fortgeschrittenen Tumorstadien bei Lungenkrebs und einer schlechten Prognose korreliert, was ihr Potenzial als prognostische Marker unterstreicht. Die Identifizierung von Metformin als potenzielles Therapeutikum mithilfe der DGIdb bietet eine innovative Strategie zur Arzneimittelumwidmung, die genetische Erkenntnisse mit Behandlungsmöglichkeiten verknüpft. Die strukturelle Validierung von Metformin mittels Röntgenbeugungsanalyse mit Rietveld-Verfeinerung erhöht die Präzision der Studie. Schließlich untersuchten In-vitro-Studien mit A549-Zellen das therapeutische Potenzial von Metformin weiter und bekräftigten seine Relevanz als Kandidat für die Umwidmung. Durch die Integration von Genexpressionsanalyse, Korrelationen mit klinischen Ergebnissen und Ansätzen zur Arzneimittelumwidmung trägt diese Studie wesentlich zum Verständnis gemeinsamer molekularer Signalwege bei Sarkoidose und Lungenkrebs bei und fördert letztendlich Strategien der Präzisionsmedizin für diese Erkrankungen.

Ergänzende Angaben

Die Online-Version enthält zusätzliches Material, das unter folgender Adresse verfügbar ist: https://doi.org/10.1186/s41065-025-00503-7Die

Ergänzendes Material 1

Danksagungen

Die Datensätze dieser Studie stammen aus der NCBI-GEO-Datenbank, die zu einer öffentlichen Datenbank gehört.

Erklärung zu generativen KI- und KI-gestützten Technologien im Schreibprozess

Zur Vorbereitung dieser Arbeit nutzten die Autoren ein KI-Tool, um die englische Sprache zu verbessern. Nach der Anwendung dieses Tools überprüften und bearbeiteten die Autoren den Inhalt nach Bedarf und übernehmen die volle Verantwortung für den Inhalt der Veröffentlichung.

Autorenbeiträge

SD verfasste den Haupttext des Manuskripts, und SD, MG, SC, GC und AD führten die formale Analyse durch. Alle Autoren haben das Manuskript geprüft.

Finanzierung

Für die Erstellung dieses Manuskripts wurden keine Fördermittel erhalten.

Datenverfügbarkeit

Im Rahmen dieser Studie wurden keine Datensätze erstellt oder analysiert.

Erklärungen

Ethikgenehmigung und Einwilligung zur Teilnahme

Nicht zutreffend.

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Eingegangen: 27. März 2025 Angenommen: 7. Juli 2025
Published online: 12 August 2025

Referenzen

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, et al. Diagnose und Erkennung der Sarkoidose. Eine offizielle klinische Leitlinie der American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201:e26–51.https://doi.org/ 10.1164/rccm.202002-0251ST Die
2. Kobayashi N, Nakamura R, Kurishima K, et al (2010) Sarkoidose und Lungenkrebs. Acta Medica (Hradec Králové) 53:115–118.https://doi.org/ 10.14712/18059694.2016.69
3. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarkoidose und Krebsrisiko: Systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Beobachtungsstudien. Chest. 2015;147:778–91.https://doi.org/10.1378/chest.14-1475Die
4. Umeano L, Pujari HP, Nasiri SMZJ, et al. Der Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und Sarkoidose: Eine Literaturübersicht. Cureus. 2023;15(9): e45508. https://doi.org/10.7759/cureus.45508Die
5. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Malignitätsrisiko bei Patienten mit Sarkoidose: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie. Arthritis Care Res. 2017;69:46–50.https://doi.org/10.1002/acr.22941Die
6. Alqutami F, Senok A, Hachim M. COVID-19-Transkriptom-Atlas: Eine umfassende Analyse von COVID-19-bezogenen Transkriptomdatensätzen. Front Genet. 2021;12: 755222.https://doi.org/10.3389/fgene.2021.755222Die
7. Dasgupta S. Systembiologie und maschinelles Lernen identifizieren genetische Überschneidungen zwischen Lungenkrebs und gastroösophagealer Refluxkrankheit. OMICS. 2024;28(10):492–503.https://doi.org/10.1089/omi.2024.0150Die
8. Li N, Li L, Wu M, et al. Integrierte Bioinformatik und Validierung decken potenzielle Biomarker auf, die mit der Progression des primären Sjögren-Syndroms assoziiert sind. Front Immunol. 2021;12: 697157.https://doi.org/10.3389/ fimmu.2021.697157Die

9. Wu S, Liu M, Zhang M, et al. Die Genexpression von CALD1, CDH2 und POSTN in Fibroblasten steht in Zusammenhang mit idiopathischer Lungenfibrose. Front Immunol. 2024;15:1275064.https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.12750 64Die
10. Liao KM, Lee CS, Wu YC, et al. Vorbehandelte Tuberkulose und Mortalitätsrisiko bei Lungenkrebs. Front Med. 2023;10:1121257.https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1121257Die
11. Qin Y, Chen Y, Chen J, et al. Der Zusammenhang zwischen vorangegangener Lungentuberkulose und dem zukünftigen Risiko für Lungenkrebs. Infect Agent Cancer. 2022;17(1):20.https://doi.org/10.1186/s13027-022-00434-2Die
12. Wang SH, Chung CH, Huang TW, et al. Bidirektionale Assoziation zwischen Tuberkulose und Sarkoidose. Respirology. 2019;24(5):467–74.https://doi.org/10.1111/resp.13482Die
13. Casanova NG, Gonzalez-Garay ML, Sun B, et al. Differentielle Transkriptomik in Sarkoidose-Lungen- und Lymphknotengranulomen im Vergleich zu pathogenspezifischen Granulomen. Respir Res. 2020;21:321.https://doi.org/10.1186/s12931-020-01537-3Die
14. Casanova NG, Reyes-Hernon V, Gregory T, et al. Biochemische und genomische Identifizierung neuer Biomarker bei progressiver Sarkoidose: HBEGF, eNAMPT und ANG-2. Front Med. 2022;9:1012827.https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1012827Die
15. Dolgalev I, Zhou H, Murrell N, et al. Entzündung im tumornahen Lungengewebe als Prädiktor für den klinischen Verlauf beim Lungenadenokarzinom. Nat Commun. 2023;14:6764.https://doi.org/10.1038/s41467-023-42327-xDie
16. Dasgupta S, Ghosh S. (2024) Identifizierung überlappender molekularer Mechanismen bei Tuberkulose und Sarkoidose: Ein bioinformatischer Ansatz. Human Gene. 2024;42:201329.https://doi.org/10.1016/j.humgen.2024. 201329
17. Koth LL, Solberg OD, Peng JC, Bhakta NR, et al. Das Bluttranskriptom bei Sarkoidose spiegelt die Lungenentzündung wider und weist Überschneidungen mit Tuberkulose auf. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(10):1153–63.https://doi.org/10.1164/ rccm.201106-1143OCDie
18. Su R, Li MM, Bhakta NR, Solberg OD, et al. Längsschnittanalyse von Transkriptomsignaturen im Blut bei Sarkoidose und Krankheitsverläufen. Eur Respir J. 2014;44(4):985–93.https://doi.org/10.1183/09031936.00039714Die
19. Bauer L, Müller LJ, Volkers SM, Heinrich F, et al. Follikuläre Helfer-ähnliche T-Zellen in der Lunge weisen auf eine neue Rolle von B-Zellen bei Sarkoidose hin. Am J Respir Crit Care Med. 2021;204(12):1403–17.https://doi.org/10.1164/rccm.202012-4423OCDie
20. Yoshioka K, Sato H, Kawasaki T, Ishii D, et al. Transkriptomanalyse von mononukleären Zellen des peripheren Blutes bei Lungensarkoidose. Front Med. 2022;9: 822094. https://doi.org/10.3389/fmed.2022.822094Die
21. Sanchez-Palencia A, Gomez-Morales M, Gomez-Capilla JA, Pedraza V, et al. Die Erstellung von Genexpressionsprofilen enthüllt neue Biomarker bei nichtkleinzelligem Lungenkrebs. Int J Krebs. 2011;129(2):355–64.https://doi.org/10.1002/ijc. 25704Die
22. Kuo CS, Liu CY, Pavlidis S, Lo YL et al (2018) Einzigartige Expressionsmuster von Immungenen in der bronchoalveolären Lavage und im tumornahen, nicht-neoplastischen Lungengewebe bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs. Front Immunol 2018;9:232.https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00232
23. Tang Z, Li C, Kang B, et al. GEPIA: ein Webserver für die Genexpressionsprofilierung und interaktive Analysen von Krebs- und Normalgewebe. Nucleic Acids Res. 2017;45:W98–102.https://doi.org/10.1093/nar/gkx247Die
24. Lánczky A, Győrffy B. Webbasierte Überlebenszeitanalyse-Software für die medizinische Forschung (KMplot): Entwicklung und Implementierung. J Med Internet Res. 2021;23: e27633.https://doi.org/10.2196/27633Die
25. Franz M, Rodriguez H, Lopes C, et al. GeneMANIA Update 2018. Nucleic Acids Res. 2018;46:W60–4.https://doi.org/10.1093/nar/gky311Die
26. Szklarczyk D, Morris JH, Cook H, et al. Die STRING-Datenbank im Jahr 2017: Qualitätskontrollierte Protein-Protein-Assoziationsnetzwerke, breit zugänglich gemacht. Nucleic Acids Res. 2017;45:D362–8.https://doi.org/10.1093/nar/gkw937 Die
27. Chang L, Zhou G, Soufan O, Xia J. miRNet 2.0: Netzwerkbasierte visuelle Analytik für die funktionelle Analyse von miRNAs und die Systembiologie. Nucleic Acids Res. 2020;48:W244–51.https://doi.org/10.1093/nar/gkaa467Die
28. Kuleshov MV, Jones MR, Rouillard AD, et al. Enrichr: ein umfassender Webserver zur Gen-Set-Anreicherung (Update 2016). Nucleic Acids Res. 2016;44:W90–7.https://doi.org/10.1093/nar/gkw377Die
29. Dai Y, Hu R, Liu A, et al. WebCSEA: webbasierte zelltypspezifische Anreicherungsanalyse von Genen. Nucleic Acids Res. 2022;50:W782–90. https://doi.org/10.1093/nar/gkac392Die
30. Wagner AH, Coffman AC, Ainscough BJ, et al. DGIdb 2.0: Mining klinisch relevanter Arzneimittel-Gen-Interaktionen. Nucleic Acids Res. 2016;44:D1036–44. https://doi.org/10.1093/nar/gkv1165Die
31. Dasgupta S. Idiopathische Lungenfibrose: In-silico-Therapeutisches Potenzial von Doxycyclin, Pirfenidon und Nintedanib sowie die Rolle der Next-Generation-Phänomik in der Arzneimittelforschung. OMICS. 2025;29(3):87–95.https://doi. org/10.1089/omi.2024.0213Die
32. Ghosh M, Mandal S, Paul S, Chakrabarty S, et al. Synthese und Charakterisierung eines Metformin-konjugierten magnetischen Nanokomposits mit erhöhter Aktivität gegen humane Karzinomzellen. J Drug Deliv Sci Technol. 2023;87: 104781.https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104781Die
33. Ghosh M, Pradhan S, Mandal S, et al. Verstärkte antibakterielle Aktivität eines neuartigen Protein-Arginin-Deiminase-Typ-4 (PADI4)-Inhibitors nach Konjugation mit einem biokompatiblen Nanoträger. J Drug Deliv Sci Technol. 2022;74: 103549. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103549Die
34. Choudhury P, Dasgupta S, Kar A, Sarkar S, Chakraborty P, Bhattacharyya P, Roychowdhury S, Chaudhury K. Bioinformatische Analyse von Hypoxie-assoziierten Genen und des Profils inflammatorischer Zytokine bei COPD-PH. Respir Med. 2024;227: 107658.https://doi.org/10.1016/j.rmed.2024.107658Die
35. Dasgupta S, Subramani E, Mitra I, Bhattacharya A, Sherpa DD, Joshi M, Chakraborty P, Ray CD, Chaudhury K. Entdeckung neuartiger metabolischer Signaturen zur Früherkennung von Frauen mit einem Risiko für die Entwicklung einer Schwangerschaftshypertonie. Metabolomics. 2023;19(5):50.https://doi.org/10.1007/s11306-023-02012-yDie
36. Sun B, Xu L, Bi W, Ou WB. Onkogene Funktion von SALL4 bei Krebserkrankungen: Mechanismen und therapeutische Relevanz. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2053.https://doi.org/10.3390/ijms23042053Die
37. Gatenby RA, Luddy KA, Teer JK, et al. Lungenadenokarzinome ohne Treibergene konvergieren durch diverse genetische, epigenetische und nischenkonstruktionsbedingte evolutionäre Wege zu gemeinsamen adaptiven Strategien. Med Oncol. 2024;41(6):135.https://doi.org/10.1007/s12032-024-02344-2Die
38. Miao TW, Du LY, Xiao W, et al. Identifizierung einer mit dem Überleben assoziierten Gensignatur bei Lungenkrebs in Verbindung mit COPD. Front Oncol. 2021;11: 600243.https://doi.org/10.3389/fonc.2021.600243Die
39. Liu Z, Petinrin OO, Chen N, et al. Identifizierung und Bewertung potenzieller kritischer COVID-19-Gene und Medikamente mit Bezug zu Plasmazellen. BMC Infect Dis. 2024;24:1099.https://doi.org/10.1186/s12879-024-08731-wDie
40. Liu Z, Georgakopoulos-Soares I, Ahituv N, et al. Risikobewertung basierend auf DNA-Methylierungs-gesteuerten, verwandten DEGs zur Prognose von Darmkrebs mit systematischen Einblicken. Life Sci. 2023;316: 121413.https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121413Die
41. Wang SQ, Liu J, Qin J, et al. CAMK2A unterstützt tumorinitiierende Zellen des Lungenadenokarzinoms durch Hochregulierung von SOX2 über EZH2-Phosphorylierung. Cell Death Dis. 2020;11(6):410.https://doi.org/10.1038/s41419-020-2553-6Die
42. Benard EL, Hammerschmidt M (2025) Die Grundlagen von WNT10A. Differentiation 100838.https://doi.org/10.1016/j.diff.2025.100838
43. Yu SL, Kim JE, Chung HJ, et al. Molekulares Klonieren und Charakterisieren des bovinen PRKAG3-Gens: Struktur, Expression und Nachweis von Einzelnukleotid-Polymorphismen. J Anim Breed Genet. 2005;122:294–301.https://doi.org/10.1111/j.1439-0388.2005.00545.xDie
44. Wang Q, Zhu W, Xiao G, et al. Einfluss von AGER auf das biologische Verhalten von nicht-kleinzelligen Lungenkrebszellen (H1299). Mol Med Rep. 2020;22(2):810–8. https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11176Die
45. Humayun A, Fornace AJ Jr. GADD45 in Stresssignalisierung, Zellzykluskontrolle und Apoptose. Adv Exp Med Biol. 2022;1360:1–22.https://doi.org/10.1007/978-3-030-94804-7_1Die
46. Oda T, Tsutsumi K, Obata T, et al. MicroRNA-34a-5p: Ein zentrales therapeutisches Ziel bei Gallenblasenkrebs. Molecular Therapy Oncology. 2024;32: 200765.https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200765Die
47. Ghafouri-Fard S, Khoshbakht T, Hussen BM, et al. Eine Übersicht über die Rolle von mir-16-5p bei der Karzinogenese. Cancer Cell Int. 2022;22:342.https://doi.org/10.1186/s12935-022-02754-0Die
48. Hoesel B, Schmid JA. Die Komplexität der NF-κB-Signalübertragung bei Entzündungen und Krebs. Mol Cancer. 2013;12:86.https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86Die
49. Martin H. Rolle von PPAR-gamma bei Entzündungen: Perspektiven für eine therapeutische Intervention durch Nahrungsbestandteile. Mutat Res. 2010;690(1–2):57–63. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.09.009Die

50. Herro R, Croft M. Die Kontrolle der Gewebefibrose durch das Entzündungsmolekül LIGHT (TNF-Superfamilienmitglied 14). Pharmacol Res. 2016;104:151–5.https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.12.018Die
51. Thiery JP, Acloque H, Huang RY, et al. Epithelial-mesenchymale Übergänge in Entwicklung und Krankheit. Cell. 2009;139(5):871–90.https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.11.007Die
52. Liu J, Xiao Q, Xiao J, et al. Wnt/β-Catenin-Signalweg: Funktion, biologische Mechanismen und therapeutische Möglichkeiten. Signal Transduct Target Ther. 2022;7:3.https://doi.org/10.1038/s41392-021-00762-6Die
53. Li N, Ouyang Y, Xu X, et al. MiR-155 fördert die Colitis-assoziierte intestinale Fibrose durch Beeinflussung des HBP1/Wnt/β-Catenin-Signalwegs. J Cell Mol Med. 2021;25:4765–75.https://doi.org/10.1111/jcmm.16445Die
54. Tang ZY, Sheng MJ, Qi YX, Wang LY, He DY (2018) Metformin verstärkt die hemmende Wirkung von Carboplatin auf die Proliferation von HeLa-Zellen und erhöht die Sensitivität gegenüber Carboplatin durch Aktivierung des mitochondrial-assoziierten Apoptose-Signalwegs. Eur Rev Med Pharmacol Sci 22:8104–8112. https://doi.org/10.26355/eurrev_201812_16501Die
55. Conza D, Mirra P, Fiory F, et al. Metformin: Ein neuer Inhibitor des Wnt-Signalwegs bei Krebs. Cells. 2023;12(17):2182.https://doi.org/10.3390/cells12172182Die
56. Bączek K, Piotrowski WJ. Lungenfibrose bei Sarkoidose: Gibt es einen Stellenwert für Antifibrotika? Front Pharmacol. 2024;15:1445923.https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1445923Die
57. Park SY, Kim D, Kee SH. Metformin-aktivierte AMPK reguliert β-Catenin und reduziert dadurch die Zellproliferation in Kolonkarzinom-RKO-Zellen. Oncol Lett. 2019;17(3):2695–702.https://doi.org/10.3892/ol.2019.9892Die
58. Xiao K, Liu F, Liu J, Xu J, Wu Q, Li X. Die Wirkung von Metformin auf das Lungenkrebsrisiko und das Überleben bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Eine Metaanalyse. J Clin Pharm Ther. 2020;45(4):783–92.https://doi.org/10.1111/jcpt.13167Die
59. Jiang LL, Liu L. Wirkung von Metformin auf Stammzellen: Molekularer Mechanismus und klinische Perspektive. World J Stem Cells. 2020;12(12):1455–73.https://doi.org/10.4252/wjsc.v12.i12.1455Die
60. Chen J, Zhou C, Yi J, et al. Metformin und Arsentrioxid wirken synergistisch und induzieren Parkin/PINK1-abhängigen mitophagischen Zelltod in humanen Zervixkarzinomzellen (HeLa). J Cancer. 2021;12:6310–9.https://doi.org/10.7150/jca.58780Die
61. Chu Z, Tan Y, Xu C, Zhangsun D, Zhu X (2023) Mögliche Mechanismen der Metformin-induzierten Apoptose in HeLa-Zellen. Cancer Cell Int 13.https://doi.org/10.1186/s12935-023-02054-1
62. Morelli AP, Tortelli TC Jr, Pavan ICB, et al (2021) Metformin beeinträchtigt die Cisplatin-Resistenz in A549-Lungenkrebszellen durch mTOR-Signalisierung und andere Stoffwechselwege. Int J Oncol 58.https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5193
63. Motafeghi F, Shahsavari R, Mortazavi P, et al. Metformin und Aspirin: Antikrebseffekte auf A549- und PC3-Krebszellen und die Wirkmechanismen. Toxicol Res. 2023;12:702–8.https://doi.org/10.1093/toxres/tfad0 53Die
64. Yeşildağ A, Kızıloğlu HT, Dirican E, et al. Antikarzinogene Wirkungen von Goldnanopartikeln und Metformin gegen MCF-7- und A549-Zellen. Biol Trace Elem Res. 2024;202:4494–507.https://doi.org/10.1007/s12011-023-03721-4Die
65. Lieber M, Smith B, Szakal A, et al. Eine kontinuierliche Tumorzelllinie aus einem menschlichen Lungenkarzinom mit Eigenschaften von Typ-II-Alveolarepithelzellen. Int J Cancer. 1976;17(1):62–70.https://doi.org/10.1002/ijc.2910170110Die
66. Bisig C, Voss C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Der Kern positiver Kontrollen – Proinflammatorische Reaktionen in Lungenzellmodellen. Toxicol In Vitro. 2019 Feb;54:189–193. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.09.021. Epub 2018 Oct 2. Erratum in: Toxicol In Vitro. 2020 Jun;65:104751. https://doi.org/10.1016/j.tiv.2019.104751. PMID: 30290203.

Anmerkung des Herausgebers

Springer Nature verhält sich neutral in Bezug auf Gebietsansprüche in veröffentlichten Karten und institutionelle Zugehörigkeiten.