

Evaluation of Relationship between CD38 Expression and Gleason Score in Prostatic Carcinoma

Mohsen Besharati Rad¹

Mohammadreza Jalali Nadoushan²

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Pathology, Shahed University, Tehran, Iran

(Received September 18, 2022; Accepted November 11, 2023)

Abstract

Background and purpose: Prostate cancer is the most prevalent non-cutaneous malignancy in men. The Gleason grading system is an important prognostic factor in prostatic carcinoma. Nowadays, identifying biomarkers indicating high-risk patients and targeted therapy is considered. The CD38 is a membranous glycoprotein involved in adenosine generation, and in this way, it plays a role in tumorigenesis and progression of various tumors. Therefore, this study aimed to evaluate the relationship between CD38 expression and Gleason score in prostatic carcinoma.

Materials and methods: In this cross-sectional retrospective study, 85 paraffin blocks from prostatic carcinoma tissue samples were immunohistochemically stained by CD38 monoclonal antibody. The percentage of CD38 expression in tumor cells was determined, and its relation with primary and secondary Gleason grade and total Gleason score in evaluated samples was analyzed by SPSS (version 16).

Results: The mean of evaluated patients' age was 70.67 ± 8.84 years, and 40% were in the range of 71-80 years. The mean of CD38 expression percentage in prostatic carcinoma tumor cells was 49.18 ± 16.58 and in the range of 8%-84%. A significant reverse relationship was found between CD38 expression percentage with primary Gleason grade ($P < 0.001$), secondary Gleason grade ($P = 0.002$), and total Gleason score ($P < 0.001$).

Conclusion: It seems that the loss of CD38 expression plays a role in the development, progression, and aggressive behaviour of prostatic carcinoma. Therefore, it is possible that treatments inducing CD38 expression in tumour cells of prostatic carcinoma could effectively treat and prevent tumour progression.

Keywords: CD38, Gleason grade, Prognosis, Prostate carcinoma

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 316-322 (Persian).

Corresponding Author: Mohammadreza Jalali Nadoushan- Shahed University, Tehran, Iran. (E-mail: Jalali@shahed.ac.ir)

بررسی ارتباط بیان CD38 با درجه‌ی گلیسون در کارسینوم پروستات

محسن بشارتی راد^۱

محمدرضا جلالی ندوشن^۲

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پروستات شایع‌ترین بدخیمی غیرپوستی در مردان است. سیستم درجه‌بندی گلیسون یک فاکتور مهم در تعیین پیش‌آگهی کارسینوم پروستات است. امروزه یافتن بیومارکرهایی برای شناسایی بیماران پرخطر و انجام درمان هدفمند در این بیماران موردتوجه قرار گرفته است. CD38 یک گلیکوپروتئین غشایی است که در تولید آدنوزین دخیل بوده و از این طریق در تومور زایی و پیشرفت تومورهای مختلف نقش دارد. از این‌رو هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بیان CD38 با درجه گلیسون کارسینوم پروستات است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی گذشته‌نگر، ۸۵ بلوک پارافینی از نمونه بافتی کارسینوم پروستات، تحت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی با آنتی‌بادی مونوکلونال CD38 قرار گرفتند. درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری مشخص شده و ارتباط آن با درجات گلیسون اولیه و ثانویه و نمره مجموع گلیسون نمونه‌های موردبررسی با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ تعیین شد.

یافته‌ها: میانگین سن بیماران مورد بررسی $70/67 \pm 8/84$ سال بود. میانگین درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری کارسینوم پروستات $49/18 \pm 16/58$ درصد و در محدوده هشت تا ۸۴ درصدی بود. ارتباط آماری معنی‌دار و معکوسی بین درصد بیان CD38 با درجه گلیسون اولیه ($P < 0/001$)، درجه گلیسون ثانویه ($P = 0/002$) و نمره گلیسون مجموع ($P < 0/001$) وجود داشت.

استنتاج: از دست رفتن بیان CD38 در ایجاد و پیشرفت کارسینوم پروستات و نتیجه رفتار تهاجمی تومور نقش دارد؛ بنابراین ممکن است درمان‌هایی در راستای القای بیان CD38 در سلول‌های توموری کارسینوم پروستات بتواند در درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: پیش‌آگهی، درجه گلیسون، کارسینوم پروستات، CD38

مقدمه

بدخیمی‌های پروستات، از شایع‌ترین بدخیمی‌های غیر پوستی در مردان هستند و ۱۰ درصد از مرگ‌ومیر چهارمین علت مرگ ناشی از بدخیمی در مردان را به خود اختصاص می‌دهند که ناشی از سرطان را به خود اختصاص می‌دهند که

E-mail: jalali@shahed.ac.ir

مؤلف مسئول: محمدرضا جلالی ندوشن - تهران - بزرگراه خلیج فارس، دانشگاه شاهد، دانشکده پزشکی

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۶/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۸/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۲۰

سراسر جهان است (۱). این سرطان با افزایش سن ارتباط مستقیمی دارد و خیلی کم در مردان جوان‌تر از ۴۰ سال دیده می‌شود (۲). سن بالا، سابقه خانوادگی مثبت، افزایش قد، چاقی، فشارخون بالا، بی‌حرکی، سطوح افزایش یافته تستوسترون و نژاد از فاکتورهای خطر این بدخیمی هستند (۳). درجه‌بندی کارسینوم پروستات بر اساس سیستم درجه‌بندی گلیسون انجام می‌شود که مطابق این سیستم بر اساس تمایز ساختارهای غددی و الگوی رشد تومور در استروما، پنج درجه تعریف شده است. بیش‌تر تومورها بیش از یک نمای رشد دارند که عدد دو نمای رشد شایع‌تر باهم جمع می‌شود تا مقیاس گلیسون به دست آید. به این ترتیب تومورهای با تمایز خوب نمره گلیسون دو و تومورهای با کم‌ترین تمایز نمره گلیسون ۱۰ را کسب خواهند کرد (۴). درحالی‌که میزان بقای پنج‌ساله در بیماران مبتلا به کارسینوم پروستات درجه پایین بسیار زیاد و مطلوب است اما مطالعات نشان داده در بیمارانی که از بدخیمی‌های پروستات پیشرفته و متاستاتیک رنج می‌برند، میزان بقای پنج‌ساله به ۳۰ درصد کاهش پیدا می‌کند که می‌تواند به دلیل درمان مشکل‌تر بیماری در این بیماران باشد (۵). یک علت کلیدی برای مشکل بودن درمان بیماران دارای سرطان پیشرفته، پیشرفت بیماری و مقاومت به درمان به دلیل پلاستیسیته اپیتلیال، از دست رفتن ویژگی‌های اپیتلیال لومینال تمایز یافته و به دست آوردن یک برنامه‌ی رونویسی شبه بنیادی/پیش‌ساز است (۶، ۷). در یک مطالعه سلول‌های قاعده‌ای (بازال) و مجرای (لومینال) از اپیتلیوم پروستات جدا شده و در محیط آزمایشگاهی با استفاده از ژن‌های انکوژن به سمت ایجاد بافت پروستاتی بدخیم پیش رفتند. در این بررسی نشان داده شد که CD38 توانایی جداسازی سلول‌های لومینال غنی از پیش‌ساز را از سلول‌های لومینال تمایز یافته در پروستات انسانی دارد (۸، ۹). CD38 یک گلیکوپروتئین داخل غشایی است که در تولید ADP حلقوی ریبوز (cADPR) نقش دارد و می‌تواند در پیام‌رسانی کلسیم

داخل سلول نیز تأثیر گذار باشد (۱۰). هم‌چنین در سطح سلول‌های پیش‌ساز ایمنی، بافت‌های غیرخون‌ساز و برخی سلول‌های سرطانی بیان می‌شود (۱۱). افزایش بیان CD38 در بدخیمی‌های مختلف خونی وجود دارد که از آن به عنوان یک هدف درمانی در سطح سلولی استفاده می‌کنند (۱۲-۱۱). در چند مطالعه محدود، از دست دادن بیان CD38 در سرطان پروستات گزارش شده است (۱۴، ۱۵).

یک مطالعه کوهورت نشان داد که بیان CD38 با پیشرفت بیماری ارتباط معکوسی دارد و کاهش بیان آن، یک فاکتور پیش‌آگهی نامطلوب برای عود بیوشیمیایی و متاستاز تومور است (۱۶). با توجه به شیوع بالای کارسینوم پروستات در جامعه و نیز ارتباط احتمالی بین CD38 با بیماری‌زایی کارسینوم پروستات و نیز با توجه به این که تاکنون مطالعه‌ای در مورد میزان بیان این گلیکوپروتئین و ارتباط آن با مقیاس گلیسون صورت نگرفته است، این مطالعه به بررسی رابطه‌ی بیان CD38 با درجه‌ی گلیسون در کارسینوم پروستات می‌پردازد.

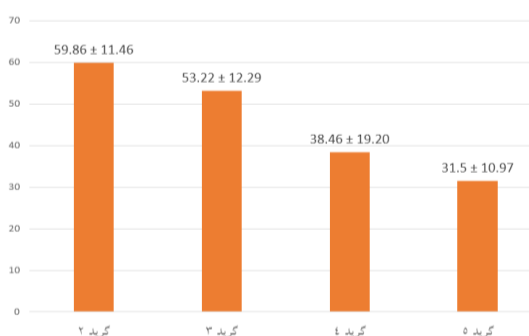
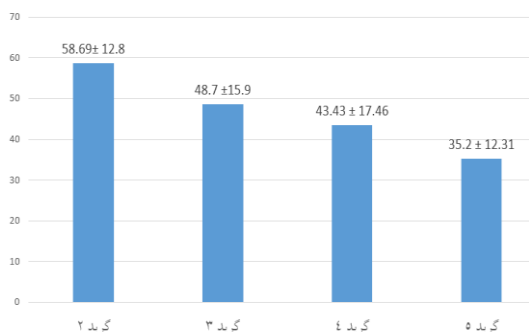
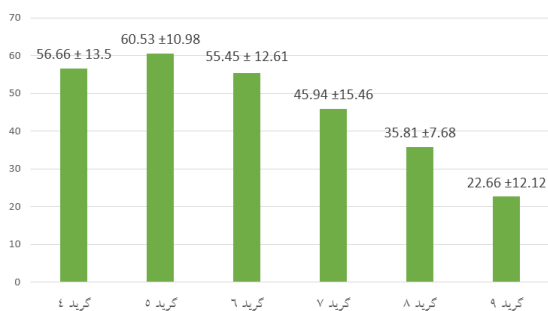
مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، تعداد ۸۵ نمونه‌ی بافتی آدنوکارسینوم پروستات که در ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران تحت جراحی پروستاتکتومی قرار گرفته بودند و تشخیص آن‌ها بر اساس بررسی پاتولوژی قطعی شده بود وارد مطالعه شدند. لام‌های رنگ‌آمیزی شده با روش H&E توسط یک پاتولوژیست مورد بازبینی قرار گرفته و درجه‌ی گلیسون اولیه، ثانویه و نمره‌ی گلیسون مجموع برای هر نمونه تعیین شد. اطلاعات مربوط به سن بیماران نیز از پرونده‌ی بیماران استخراج شد. سپس بلوک‌های پارافینی مناسب جهت رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی که دارای بافت توموری کافی و حداقل نکروز بودند برای هر نمونه انتخاب شدند. سپس توسط دستگاه میکروتوم یک برش به ضخامت چهار میکرون جهت

جدول شماره ۱: محدوده درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری

محدوده درصد بیان CD38	تعداد (درصد)
کم‌تر از ۲۰ درصد	۴ (۷)
۲۱-۵۰ درصد	۴۰ (۴۷/۱)
۵۱-۸۰ درصد	۳۸ (۴۴/۷)
بیش‌تر از ۸۰ درصد	۳ (۳/۵)

نمودارهای یک تا سه متوسط درصد بیان CD38 را به ترتیب برحسب درجه گلیسون اولیه، ثانویه و مجموع نشان می‌دهد.

نمودار شماره ۱: میانگین درصد بیان CD38 برحسب درجه‌ی گلیسون اولیه ($P < 0.001$)نمودار شماره ۲: میانگین درصد بیان CD38 برحسب درجه‌ی گلیسون ثانویه ($P = 0.002$)نمودار شماره ۳: میانگین درصد بیان CD38 برحسب درجه‌ی گلیسون مجموع ($P < 0.001$)

بررسی بیان CD38 به روش ایمونوهیستوشیمی از هر بلوک پارافینی مربوط به هریک از تومورها تهیه و طبق دستورالعمل کیت با استفاده از آنتی‌بادی CD38 (Biogenex, USA) رنگ‌آمیزی گردید. در ادامه لام‌های رنگ‌آمیزی شده با روش ایمونوهیستوشیمی توسط یک پاتولوژیست که از اطلاعات بالینی و پاتولوژیک نمونه‌ها اطلاعی نداشت، به وسیله میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی بالا (40X) مشاهده شده، نمونه‌های دارای بیان مثبت و بیان منفی CD38 مشخص شدند.

هم‌چنین درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری کارسینوم پروستات تعیین شد. اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۶ شد و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. اطلاعات توصیفی کیفی به صورت درصد فراوانی و اطلاعات کمی به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی ارتباط آماری بین وضعیت بیان CD38 با درجه گلیسون تومور و سن بیماران از آزمون‌های آماری مناسب شامل آنوای یک‌طرفه و همبستگی پیرسون استفاده شد. معیار معنی‌داری آماری $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

میانگین سن بیماران مورد بررسی 70.67 ± 8.84 سال با میانگین ۷۲ سال و در محدوده ۵۳ تا ۸۷ سال بود. میانگین درصد بیان مارکر CD38 در سلول‌های توموری در نمونه‌های مورد بررسی 49.18 ± 16.58 درصد با میانگین ۴۹ درصد و در محدوده‌ی بیان ۸ درصد تا ۸۴ درصد بود. در مجموع ۴۴ نمونه (۵۱/۸ درصد) بیان کم‌تر از ۵۰ درصد و ۴۱ نمونه (۴۸/۲ درصد) بیان مساوی یا بیش‌تر از ۵۰ درصد مارکر CD38 را در سلول‌های توموری نشان دادند. محدوده درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

بر اساس یافته‌های فوق مشخص شد ارتباط آماری معنی‌داری بین درجه‌ی گلیسون تومورهای پروستات با درصد بیان CD38 در این تومورها وجود دارد به‌طوری که با افزایش درجه گلیسون اولیه، ثانویه و مجموع میزان بیان CD38 به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد ($P < 0/05$). بررسی ارتباط بین درصد بیان CD38 در سلول‌های توموری با سن بیماران از طریق آزمون همبستگی پیرسون موردبررسی قرار گرفت که مشخص شد ارتباط معنی‌داری بین این متغیرها وجود ندارد ($P = 0/963$) و $Correlation = 0/005$. تغییرات در بیان CD38 در انواعی از سرطان‌ها شامل بدخیمی‌های هماتولوژیک، گلیوم، سرطان پانکراس و سرطان پروستات اتفاق می‌افتد (۱۴، ۱۷). تاکنون مطالعات به نسبت کمی پیرامون بیان CD38 در بافت پروستات نرمال و بدخیم انجام شده است. در یک مطالعه، یک کاهش درجه‌بندی شده در بیان پروتئین CD38 در ۲۳ نمونه پروستات در غدد پروستات نرمال دور از تومور در مقایسه با غدد نرمال مجاور تومور و غدد پروستات سرطانی مشاهده شد (۱۸). فقدان هتروژن بیان CD38 در نمونه‌های سرطان پروستات در مقایسه با بافت سرطان نرمال در یک مطالعه‌ی بزرگ با بررسی مارکرهای CD سطحی سلول نشان داده شده است (۱۴). در مطالعه چمیلوسکی و همکاران، کاهش ۲۴ درصد در شدت رنگ‌آمیزی CD38 در نمونه‌های نئوپلازی داخل اپیتلیالی در مقایسه با بافت نرمال پروستات، کاهش ۳۶ درصد در نمونه‌های کارسینوم پروستات در مقایسه با نمونه‌های نئوپلازی داخل اپیتلیالی و کاهش ۵۰ درصد در نمونه‌های کارسینوم پروستات نسبت به نمونه‌های بافت خوش‌خیم پروستات مشاهده شد (۱۹). در مطالعه ساهو و همکاران بیان پایین CD38 در ایمونوهیستوشیمی به‌طور معنی‌داری با تهاجم به کیسه‌های منوی و گسترش خارج کپسولی آدنوکارسینوم پروستات ارتباط داشت اما ارتباط معنی‌داری با درجه‌ی گلیسون دیده نشد البته در این مطالعه بیان CD38 به‌صورت کیفی طبقه‌بندی شده بود که با مطالعه حاضر

تفاوت دارد (۲۰). هم‌چنین در مطالعه‌ی متحده و همکاران نیز بیان mRNA مربوط به CD38 در سرطان‌های پروستات متاستاتیک مقاوم به درمان در مقایسه با سرطان‌های پروستات لوکالیزه، کاهش یافته بود. هم‌چنین بیان پروتئین CD38 دارای ارتباط معکوسی با میزان عود تومور بود (۲۱). یافته‌های مطالعات مختلف نشان می‌دهد که CD38 یک مارکر سلول‌های لومینال تمایز یافته‌ی پروستات است که فقدان بیان آن در سرطان پروستات می‌تواند به‌طور اولیه به‌عنوان مارکری از یک شرایط از دست رفتن تمایز یا شبه پیش‌ساز به کار رود (۱۶، ۲۰).

پیامدهای عملکردی کاهش بیان CD38 در رده‌های سلولی سرطانی تنها در سال‌های اخیر مورد بررسی قرار گرفته است. CD38 به‌عنوان تنظیم‌کننده‌ی اصلی سطوح NAD^+ داخل سلولی در نظر گرفته می‌شود (۲۲). CD38 در سلول‌های پستانداران به‌عنوان یک تجزیه‌کننده‌ی اولیه‌ی NAD عمل می‌کند (۲۳)؛ بنابراین بیان کاهش یافته CD38 در کارسینوم پروستات با افزایش سطح NAD^+ داخل سلولی می‌تواند در پیشرفت تومور نقش داشته باشد (۱۹). به‌هر حال در مطالعه‌ی متحده و همکاران مشخص شد که حتی کاهش ۵۰ درصدی در سطوح NAD^+ با استفاده از مهارکننده NAMPT برای اختلال در ارتشاح سلولی رده‌های سلولی پروستات انسانی کافی نیست (۲۱). از سوی دیگر داده‌های مطالعات قبلی یک ارتباط مستقیم را بین بیان CD38 و ظرفیت متابولیک کارسینوم پروستات نشان داده‌اند. بیان CD38 پتانسیل گلیکولیتیک و میتوکندریال رده‌های سلولی کارسینوم پروستات را کاهش می‌دهد که منجر به کاهش پرولیفراسیون سلول‌های سرطانی می‌گردد (۱۹). به‌طور کلی، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات انجام شده در این زمینه نشان می‌دهد که برنامه‌های درمانی برای القای بیان CD38 می‌تواند به‌عنوان مکانیسمی برای کاهش NAD^+ داخل سلولی و پتانسیل متابولیک در سرطان پروستات باشد و پاسخ درمانی را تحت تأثیر قرار دهد.

دارد؛ بنابراین ممکن است درمان‌هایی در راستای القای بیان CD38 در سلول‌های توموری کارسینوم پروستات یا مهار تولید NAD^+ داخل سلولی بتواند در درمان و جلوگیری از پیشرفت بیماری در بیماران مبتلابه کارسینوم پروستات مؤثر باشد.

نتایج مطالعه پیش‌رو و سایر مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که مارکر CD38 به‌طور متغیری در نمونه‌های کارسینوم پروستات بیان شده و کاهش میزان بیان آن با افزایش درجه‌ی گلیسون تومور به‌عنوان یکی از مهم‌ترین معیارهای تعیین پیش‌آگهی تومور ارتباط

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide in 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68(6): 394-424.
2. Cokkinides V, Albano J, Samuels A, Ward M, Thum J. American cancer society: Cancer facts and figures. Atlanta: American cancer society 2021.
3. Kaiser A, Haskins C, Siddiqui MM, Hussain A, D'Adamo C. The evolving role of diet in prostate cancer risk and progression. *Curr Opin Oncol* 2019; 31(3): 222-9.
4. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran. Basic pathology basis of disease. Philadelphia: Saunders 2010.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 66(1): 7-30.
6. Miao L, Yang L, Li R, Rodrigues DN, Crespo M, Hsieh JT, Tilley WD, de Bono J, Selth LA, Raj GV. Disrupting Androgen Receptor Signaling Induces Snail-Mediated Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Prostate Cancer. *Cancer Res* 2017; 77(11): 3101-3112.
7. Smith BA, Sokolov A, Uzunangelov V, Baertsch R, Newton Y, Graim K, Mathis C, Cheng D, Stuart JM, Witte ON. A basal stem cell signature identifies aggressive prostate cancer phenotypes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(47): E6544-6552.
8. Goldstein AS, Drake JM, Burnes DL, Finley DS, Zhang H, Reiter RE, et al. Purification and direct transformation of epithelial progenitor cells from primary human prostate. *Nat Protoc* 2011; 6(5): 656-667.
9. Lukacs RU, Goldstein AS, Lawson DA, Cheng D, Witte ON. Isolation, cultivation and characterization of adult murine prostate stem cells. *Nat Protoc*. 2010; 5(4): 702-13.
10. Shrimp JH, Hu J, Dong M, Wang BS, MacDonald R, Jiang H, et al. Revealing CD38 cellular localization using a cell permeable, mechanism-based fluorescent small-molecule probe. *J Am Chem Soc* 2014; 136(15): 5656-5663.
11. Hurtado AM, Chen-Liang TH, Przychodzen B, Hamed C, Munoz-Ballester J, Dienes B, et al. Prognostic signature and clonality pattern of recurrently mutated genes in inactive chronic lymphocytic leukemia. *Blood Cancer J* 2015; 5: 342-347.
12. Chatterjee S, Daenthansanmak A, Chakraborty P. CD38-NAD⁺ axis regulates immunotherapeutic anti-tumor T cell response. *Cell Metab* 2018; 27: 85-100.
13. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1207-1219.

14. Poret N, Fu Q, Guihard S, Cheok M, Miller K, Zeng G, et al. CD38 in hairy cell leukemia is a marker of poor prognosis and a new target for therapy. *Cancer Res* 2015; 75(18): 3902-3911.
15. Liu AY, Roudier MP, True LD. Heterogeneity in primary and metastatic prostate cancer as defined by cell surface CD profile. *Am J Pathol* 2004; 165(5): 1543-1556.
16. Kramer G, Steiner GE, Sokol P, Mallone R, Amann G, Marberger M. Loss of CD38 correlates with simultaneous up-regulation of human leukocyte antigen-DR in benign prostatic glands, but not in fetal or androgen ablated glands, and is strongly related to gland atrophy. *BJU Int* 2003; 91(4): 409-416.
17. Liu X, Grogan TR, Hieronymus H, Hashimoto T, Mottahedeh J, Cheng D, et al. Low CD38 identifies progenitor-like inflammation-associated luminal cells that can initiate human prostate cancer and predict poor outcome. *Cell Rep* 2016;17(10): 2596-2606.
18. Zhao YJ, Graeff R, Lee HC. Roles of cADPR and NAADP in pancreatic cells *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2012; 44: 719-729.
19. Kramer G, Steiner G, Fodinger D, Fiebiger E, Rappersberger C, Binder S, et al. High expression of a CD38-like molecule in normal prostatic epithelium and its differential loss in benign and malignant disease. *J Urol* 1995;154(5):1636-41.
20. Chmielewski JP, Bowlby SC, Wheeler FB, Shi L, Sui G, Davis AL, et al. CD38 inhibits prostate cancer metabolism and proliferation by reducing cellular NAD⁺ pools. *Mol Cancer Res* 2018; 16(11): 1678-700.
21. Sahoo D, Wei W, Auman H, Hurtado-Coll A, Carroll PR, Fazli L, Gleave ME, et al. Boolean analysis identifies CD38 as a biomarker of aggressive localized prostate cancer. *Oncotarget* 2018; 9(5): 6550-6561.
22. Mottahedeh J, Haffner MC, Grogan TR, Hashimoto T, Crowell PD, Beltran H, et al. CD38 is methylated in prostate cancer and regulates extracellular NAD⁺. *Cancer Metab* 2018; 6: 13-29.
23. Chini EN. CD38 as a regulator of cellular NAD: a novel potential pharmacological target for metabolic conditions. *Curr Pharm Des* 2009; 15(1): 57-63.