

文章编号 1006-8147(2023)06-0582-07

论著

结直肠癌中 PAQR3 的表达水平及临床病理意义

孙冉¹, 习贵富², 赵楠^{2,3}, 杨士民¹

(1.天津市中西医结合医院胃肠外科,天津 300100;2. 天津医科大学病理学教研室,天津 300070;3.天津医科大学总医院病理科,天津 300052)

摘要 目的:研究抑癌基因孕激素和脂肪 Q3 受体(progesterin and adipoQ receptor 3,PAQR3)在结直肠癌和肠道黏膜中的表达水平及临床病理意义。方法:利用 TIMER 数据库比较 PAQR3 在泛癌种肿瘤组织与对照组织中的差别,进而收集天津医科大学总医院 2002 年 1 月至 2005 年 12 月 65 例结直肠癌组织标本和 41 例肠道黏膜组织,采用免疫组织化学染色检测 PAQR3 蛋白在结直肠癌组织和肠道黏膜组织中的表达,并将 65 例结直肠癌分为高表达组和低表达组,探讨其表达与临床病理指标之间的关系及其对患者预后的影响。采用 TIMER 数据库分析 PAQR3 表达与免疫细胞浸润的关系,cBioPortal 数据库研究 PAQR3 表达改变对信号转导通路的影响。结果:TIMER 数据库分析显示结直肠癌中 PAQR3 癌组织表达低于正常对照组织,免疫组化染色显示 PAQR3 蛋白在 65 例结直肠癌组织中阳性表达率显著低于正常黏膜组织 ($\chi^2=21.165, P<0.001$)。32 例结直肠癌高表达 PAQR3,33 例结直肠癌呈 PAQR3 低表达,PAQR3 高表达与肿瘤淋巴结转移、临床分期和远处转移呈负相关 ($\chi^2=4.481, P=0.034, \chi^2=8.855, P=0.031, \chi^2=3.972, P=0.046$)。Kaplan-Meier 生存分析显示结直肠癌 PAQR3 高表达的患者总生存和无病生存均比低表达患者好 ($\chi^2=10.305, P=0.001, \chi^2=4.135, P=0.042$)。TIMER 数据库分析显示 PAQR3 低表达与免疫细胞浸润下降相关,富集分析表明 PAQR3 可能通过影响机体蛋白质合成及修饰影响结直肠癌代谢过程。结论:结直肠癌组织中 PAQR3 蛋白表达显著降低,其低表达与结直肠癌转移和免疫浸润降低密切相关。

关键词 结直肠癌;PAQR3;肿瘤转移;免疫细胞浸润

中图分类号 R735.3+5

文献标志码 A

The expression level and clinicopathologic significance of PAQR3 in colorectal cancer

SUN Ran¹, XI Gui-fu², ZHAO Nan^{2,3}, YANG Shi-min¹

(1. Department of Gastrointestinal Surgery, Tianjin Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Tianjin 300100, China; 2. Department of Pathology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 3. Department of Pathology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To investigate the expression level and clinical pathological significance of the tumor suppressor gene progesterin and adipoQ receptor 3 (PAQR3) in colorectal cancer and intestinal mucosa. **Methods:** The difference of PAQR3 in pan cancerous tumor tissues and control tissues in TIMER database was compared, and 65 human colorectal cancer tissue samples and 41 intestinal mucosa tissues from General Hospital Tianjin Medical University from January 2002 to December 2005 were collected. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of PAQR3 protein in colorectal cancer tissues and intestinal mucosa tissues, and then 65 colorectal cancer patients were divided into high expression group and low expression group. The relationship between PAQR3 expression and clinical pathological indicators and its impact on patient prognosis was explored. Moreover, the TIMER online database was used to analyze the relationship between PAQR3 expression and immune cell infiltration, and the cBioPortal database was used to investigate the impact of changes in PAQR3 expression on signal transduction pathways. **Results:** TIMER database analysis showed that the expression of PAQR3 in colorectal cancer tissue was lower than that in normal control tissue. Immunohistochemical staining showed that the positive expression rate of PAQR3 protein in 65 cases of colorectal cancer tissue was significantly lower than that in normal mucosal tissue ($\chi^2=21.165, P<0.001$). 32 cases of colorectal cancer showed high expression of PAQR3, while 33 cases showed low expression of PAQR3. High expression of PAQR3 in colorectal cancer was negatively correlated with tumor lymph node metastasis, clinical stage, and distant metastasis ($\chi^2=4.481, P=0.034, \chi^2=8.855, P=0.031, \chi^2=3.972, P=0.046$). Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with high expression of PAQR3 in colorectal cancer had better overall survival and disease-free survival compared to patients with low expression ($\chi^2=10.305, P=0.001, \chi^2=4.135, P=0.042$). TIMER database analysis showed that low expression of PAQR3 was associated with decreased immune cell infiltration. The enrichment analysis results indicated that PAQR3 might affect the metabolic process of colorectal cancer by affecting protein synthesis and modification processes. **Conclusion:** The expression of PAQR3 protein is significantly reduced in colorectal cancer tissue, and its low expression is closely related to the decrease in metastasis and immune infiltration of colorectal cancer.

Key words colorectal cancer; PAQR3; tumor metastasis; immune cell infiltration

作者简介 孙冉(1992-),女,医师,硕士在读,研究方向:胃癌、结直肠癌外科治疗;通信作者:杨士民, E-mail: yang_shm1973@126.com。

近年来,我国结直肠癌发病率逐年上升,2016年结直肠癌已经成为国内新发病例数位列第2(40.8万例)、病死率第4(19.6万例)的癌种,且呈现年轻化的趋势,阐明结直肠癌发生、发展的分子机制,寻找有效的诊断标志物和治疗靶点对提高结直肠癌生存率具有重要意义^[1]。结直肠癌的发生是多个基因共同作用的结果,抑癌基因功能失活在其中发挥重要作用^[2]。孕激素和脂肪Q3受体(progestin and adipoQ receptor 3,PAQR3)是近期发现的抑癌基因,在乳腺癌、胃癌、肝癌、骨肉瘤、急性白血病等多种恶性肿瘤中低表达,有研究表明结肠癌中PAQR3基因失活,但其调控结直肠癌发生、发展的机制尚不完全清楚^[3]。本研究通过比较65例结直肠癌和41例肠道黏膜中PAQR3表达,研究其在结直肠癌和肠道黏膜中的表达水平及临床病理意义,并采用TIMER(Tumor IMMune Estimation Resource)等网上数据库分析PAQR3表达与免疫细胞浸润的关系及相关分子通路。

1 材料与方法

1.1 生物信息学分析 采用TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析泛癌种PAQR3在肿瘤组织和正常对照组织中的表达差异^[4]。为研究PAQR3表达对结直肠癌中免疫细胞浸润的影响,采用TIMER数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析结直肠癌组织内中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、B细胞和CD4⁺/CD8⁺T细胞浸润与PAQR3表达水平的关系^[5]。

在cBioPortal数据库中(<http://cbioportal.org>)^[6],选择癌症基因组图谱结肠腺癌(The Cancer Genome Atlas-colon adenocarcinoma,TCGA-COAD)数据集,通过斯皮尔曼相关性分析检测癌组织中PAQR3表达与其他基因表达的相关性及P值。采用R语言“ggplot2”及“ggrepel”包绘制相关性分析结果的火山图,进而使用“lusterProfiler”、“org.Hs.eg.db”、“enrichplot”包对PAQR3和与其相关性最高的前100个基因进行了KEGG(Kyoto Gncyclopedia of Genes and Genomes)和GO(Gene Ontology)基因通路富集分析。

1.2 组织标本 本研究收集天津医科大学总医院2002年1月至2005年12月65例临床病例资料完整且未经过放化疗的结直肠癌患者手术切除标本,选取该部分患者的41例肠道黏膜标本作为对照,并经2位有经验的病理医师确诊均为腺癌,其他病理类型的样本不选入本研究。65例结直肠癌患者年龄为28~83岁,男性28例,女性37例。本研究结直肠癌临床分期采用TNM分期标准,65例结直肠

癌患者中,TNM I/II期25例,TNM III/IV期40例;高分化18例,中分化27例,低分化20例;确诊时有远处转移者37例,无远处转移者28例;有淋巴结转移患者31例,无淋巴结转移者34例。随访时间为手术日期开始至2016年6月30日结束。

1.3 免疫组化染色 免疫组化采用SP法染色。将石蜡包埋组织切片4 μ m,经二甲苯脱蜡,无水乙醇I 5 min,无水乙醇II 5 min,3% H₂O₂封闭内源性过氧化酶30 min,95%乙醇水化5 min,80%乙醇水化5 min,自来水冲洗5 min,微波修复10 min,自然冷却后,自来水洗,PBS平衡后,用山羊血清封闭30 min,一抗PAQR3(1:150稀释)孵育4℃过夜。次日室温恢复1 h后PBS洗3次,加二抗(即用型)孵育1 h,PBS洗3次,DAB显色,自来水洗,苏木精复染核,脱水,中性树胶封片。PAQR3为鼠单克隆抗体购自Santa公司,山羊抗小鼠二抗购自中杉金桥公司。

1.4 免疫组化染色结果判读 免疫组化染色结果用Mattern积分法计算。阳性细胞百分比评分标准:每例标本目标组织着色范围小于10%为0分,10%~25%为1分,25%~50%为2分,50%~100%为3分。染色强度评分标准:阴性为0分,淡黄色为1分,深黄色为2分,棕黄色为3分。阳性细胞百分率得分和染色强度得分相加,结果>3分为高表达,≤3分为低表达。

1.5 统计学处理 SPSS21.0软件进行统计学分析。计数资料组间率的差异采用 χ^2 检验分析,Kaplan-Meier生存分析检测PAQR3表达对65例结直肠癌患者生存的影响,以P<0.05为有显著性差异。

2 结果

2.1 TIMER数据库中结直肠癌肿瘤组织与对照组织PAQR3 mRNA表达的差异 本研究选用TIMER数据库比较了多种恶性肿瘤组织与周围对照组中PAQR3 mRNA表达的差异,结果显示PAQR3在胆管癌(cholangiocarcinoma,CHOL)、食管癌(esophageal carcinoma,ESCA)、头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSC)、结肠腺癌(colon adenocarcinoma,COAD)、直肠腺癌(rectal adenocarcinoma,READ)、直肠癌与对照组织PAQR3表达差异具有显著性(均P<0.005,图1)。

2.2 PAQR3表达对结直肠癌免疫细胞浸润的影响 本研究选用TIMER数据库分析PAQR3 mRNA表达对结直肠癌免疫细胞浸润的影响,显示结肠癌PAQR3表达与B细胞、CD8⁺T细胞、CD4⁺T细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突细胞等浸润水平呈正相关(图2,均P<0.05)。直肠癌PAQR3表达与B细

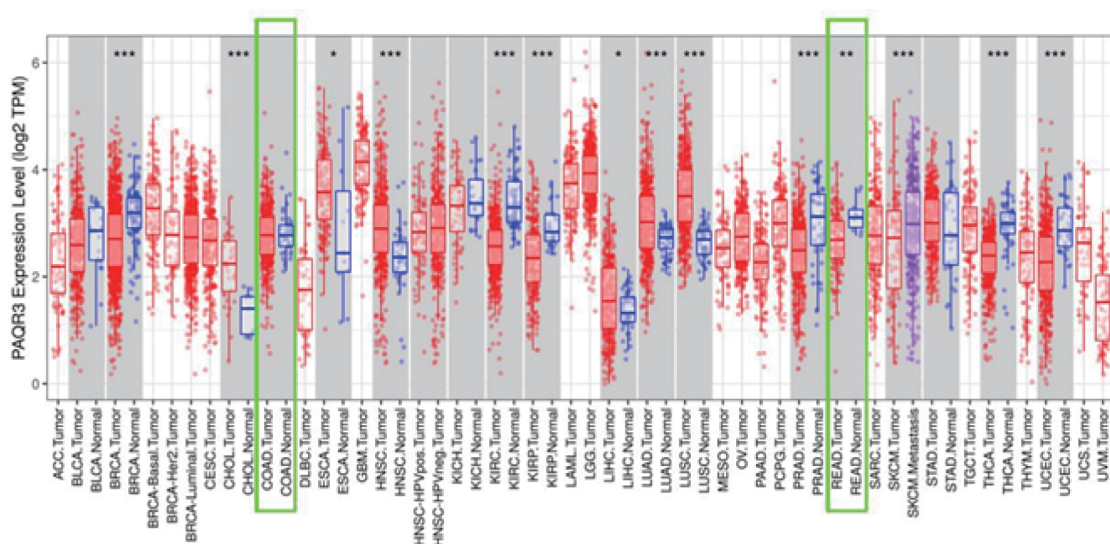
胞、CD8⁺T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞及树突细胞等浸润水平呈正相关(图 2, 均 $P < 0.05$)。

2.3 结肠癌 PAQR3 共表达基因及信号转导通路富集分析 通过 Spearman 相关性分析了 TCGA-COAD 数据集中 PAQR3 与其他基因的相关系数, 其中相关性最高的前 5 个基因为脱氧胞苷激酶(deoxycytidine kinase, DCK)、叉头蛋白 N2(forkhead box N2, FOXN2)、MOB 激酶激活因子 1A(MOB kinase activator 1A, MOB1A)、高尔基运输 1B(golgi transport 1B, GOLT1B) 和核孔蛋白 54 kD (nucleoporin 54 kD, NUP54)(图 3A)。对 PAQR3 及相关性最高的前 100 个基因进行了富集分析, GO 富集分析结果显示 PAQR3 及相关分子参与了“蛋白酶体蛋白分解代谢过程”、“蛋白酶体蛋白介导的泛素化依赖蛋白”等生物学过程, 这些分子与“蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶活性”以及“泛素耦联酶”活性相关(图 3B)。

KEGG 富集分析结果显示 PAQR3 及相关分子参与活跃的信号通路有“细胞衰老”、“泛素化介导的蛋白质水解”(图 3C)。富集分析结果表明 PAQR3 可能通过影响机体蛋白质合成及修饰过程影响了结直肠癌代谢过程。

2.4 65 例结直肠癌与 41 例肠道黏膜中 PAQR3 表达的差异 PAQR3 表达于结直肠癌和肠道黏膜上皮细胞浆, 41 例肠道黏膜中 38 例高表达 PAQR3, 3 例低表达 PAQR3, 阳性率为 92.7%; 65 例结直肠癌中 32 例高表达 PAQR3, 33 例低表达 PAQR3, 阳性率为 49.2%; 卡方检验结果表明二者差异具有统计学意义(图 4, $\chi^2 = 21.165$, $P < 0.001$)。

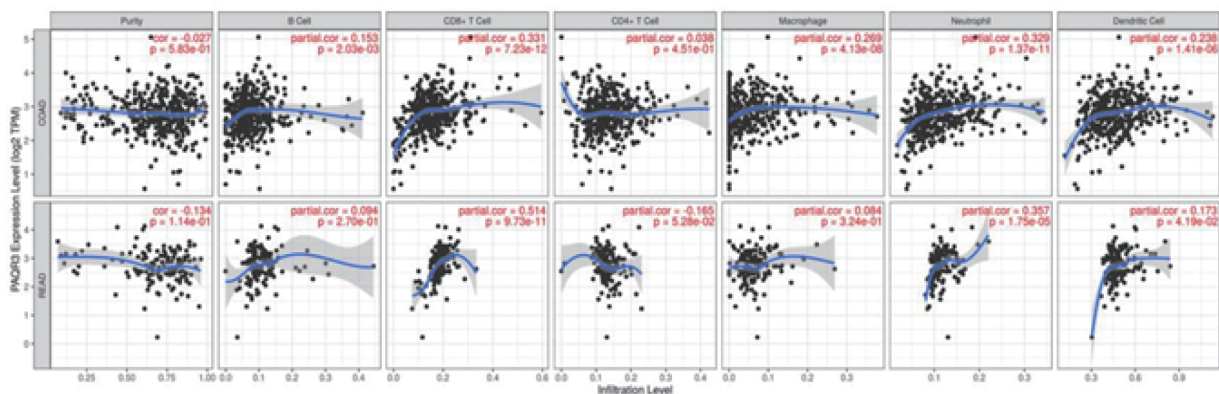
2.5 65 例结直肠癌 PAQR3 表达与肿瘤临床病理特征之间的关系 与 PAQR3 低表达组相比, PAQR3 高表达组淋巴结转移率显著升高($P = 0.034$)。结直肠癌 PAQR3 低表达组患者临床分期多为 III~



注: PAQR3: 孕激素和脂肪 Q3 受体; TIMER: 肿瘤免疫评估数据库; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

图 1 TIMER 数据库中泛癌种 PAQR3 在肿瘤组织和正常组织中的表达

Fig 1 The expression level of PAQR3 in different types of tumor tissues and normal tissues in TIMER database



注: PAQR3: 孕激素和脂肪 Q3 受体

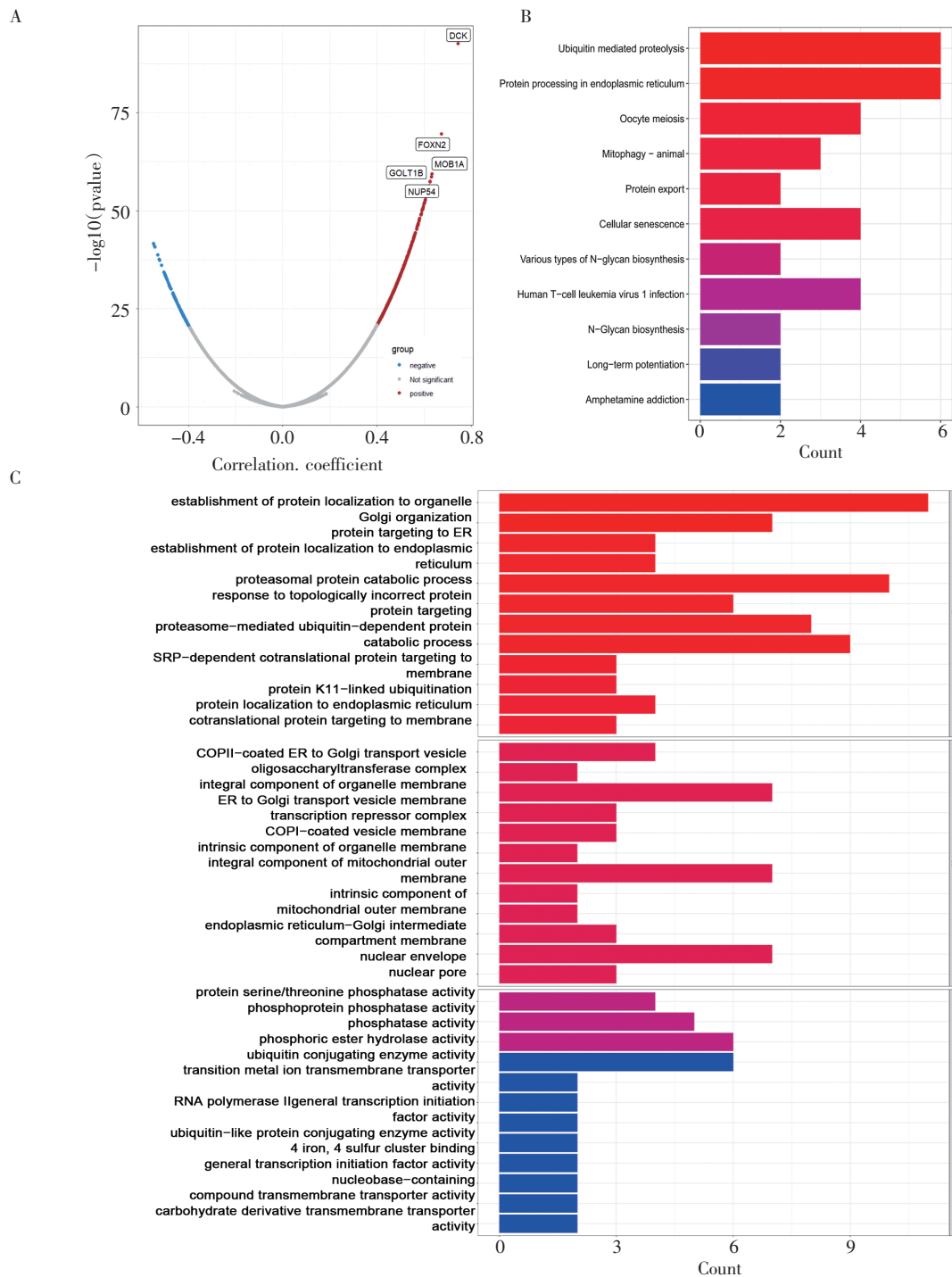
图 2 PAQR3 表达与结直肠癌免疫细胞浸润水平相关

Fig 2 PAQR3 expression was correlated with the level of immune infiltration in colorectal cancer

IV期,PAQR3 高表达组患者多为 I~II 期,二者差异具有显著性($\chi^2=8.855, P=0.031$,表 1)。结直肠癌 PAQR3 低表达组比 PAQR3 高表达组更易发生远处转移($\chi^2=3.972, P=0.046$,表 1)。结直肠癌 PAQR3 低表达组肿瘤分化程度较低,而 PAQR3 高表达组肿瘤多为高分化,但二者差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。结直肠癌中 PAQR3 表达与患者年龄、性别、

肿瘤大小等无显著差异。

PAQR3 低表达组和高表达组总生存时间分别为(60.524±8.863)个月和(99.636±8.762)个月,结直肠癌 PAQR3 低表达组和高表达组无病生存时间为(54.091±7.692)个月和(78.031±8.944)个月。*Kaplan-Meier* 生存分析结果显示 PAQR3 高表达组较 PAQR3 低表达组的总生存时间和无病生存时间长、

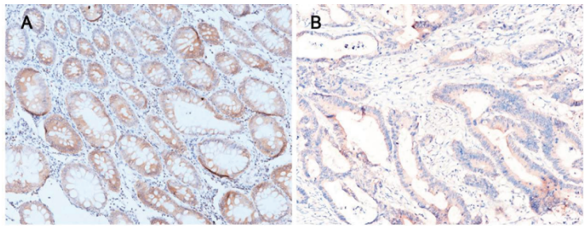


注:PAQR3:孕激素和脂肪 Q3 受体;A:结肠癌 PAQR3 共表达基因火山图;B:PAQR3 及相关性最高的前 100 个基因 GO 富集分析结果;C:PAQR3 及相关性最高的前 100 个基因 KEGG 富集分析结果

图 3 结肠癌 PAQR3 共表达基因及信号转导通路富集分析

Fig 3 Enrichment analysis of PAQR3 co-expressed genes and signal transduction pathways in colon cancer

预后好 ($\chi^2=10.305, P=0.001, \chi^2=4.135, P=0.042$, 图5)。



注:PAQR3:孕激素和脂肪 Q3 受体;A:PAQR3 在肠道黏膜上皮中高表达,阳性部位为细胞浆,阳性细胞呈棕黄色;B:PAQR3 在结直肠癌中低表达;免疫组化染色(100 \times)

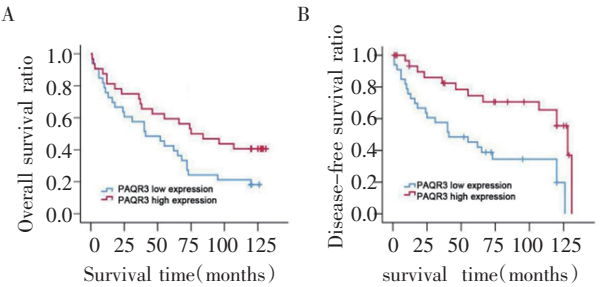
图 4 结直肠癌与肠道黏膜中 PAQR3 表达的差异
Fig 4 Differences in the expression of PAQR3 between colorectal cancer and intestinal mucosa

表 1 65 例结直肠癌 PAQR3 高表达组与低表达组临床病理特征比较[n(%)]

Tab 1 Comparison of clinical pathological characteristics between the PAQR3 high expression group and low expression group in 65 cases with colorectal cancer[n(%)]

指标		PAQR3 低表达	PAQR3 高表达	χ^2	P
性别	男	15 (45.5)	13 (40.6)	0.155	0.694
	女	18 (54.5)	19 (59.4)		
年龄(岁)	< 50	2 (6.1)	3 (9.4)	0.251	0.616
	≥ 50	31 (93.9)	29 (90.6)		
肿瘤分化程度	高分化	5 (15.2)	10 (31.3)	2.372	0.124
	中-低分化	28 (84.8)	22 (68.8)		
T	T1,T2	4 (12.1)	7 (21.9)	1.099	0.294
	T3,T4	29 (87.9)	29 (78.1)		
N	N0	13 (39.4)	21 (65.6)	4.481	0.034
	N1,N2	20 (60.6)	11 (34.4)		
临床分期	I	2 (6.1)	3 (15.6)	8.855	0.031
	II	9 (27.3)	16 (50.0)		
	III	12 (36.4)	3 (9.4)		
	IV	10 (30.3)	8 (25.0)		
复发	无	26 (78.8)	28 (87.5)	0.877	0.349
	有	7 (21.2)	4 (12.5)		
远处转移	无	8 (88.0)	19 (79.4)	8.258	0.004
	有	25 (12.0)	13 (20.6)		

注:PAQR3:孕激素和脂肪 Q3 受体



注:PAQR3:孕激素和脂肪 Q3 受体;A:PAQR3 高表达组和低表达组总生存曲线($\chi^2=10.305, P=0.001$);B:PAQR3 高表达组和低表达组无病生存曲线($\chi^2=4.135, P=0.042$)

图 5 PAQR3 表达对 65 例结直肠癌患者生存的影响
Fig 5 The impact of PAQR3 expression on the survival of 65 colorectal cancer patients

3 讨论

PAQR3 属于 PAQR 家族成员,人 PAQR3 基因定位于 4 号染色体(4q21.21),编码约 37 kD 的蛋白,PAQR3 参与调控能量代谢、细胞凋亡等生物学过程,与恶性肿瘤、糖尿病、创伤愈合等相关^[7-8]。2007 年首次发现 PAQR3 为分布于高尔基体的跨膜蛋白,具有Ⅲ型拓扑结构^[7-8]。PAQR3 的主要生物学功能是将细胞胞质内的 B-Raf 和 C-Raf 激酶锚定到高尔基体上,引起 Raf 激酶空间分布变化,干扰 Raf 激酶与其上游活化 G 蛋白 Ras-GTP 以及下游底物丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)激酶的结合,从而阻抑其活化信号的传递,阻断丝裂原信号 Ras/Raf/MEK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路的活化,抑制细胞增殖^[9]。

目前研究发现 PAQR3 基因在乳腺癌、胃癌、肝癌、骨肉瘤、急性白血病等组织中低表达^[10],提示 PAQR3 可能作为抑癌基因参与恶性肿瘤的发生和演进过程。本研究中通过检测人结直肠癌样本和网上数据库验证,发现与肠道黏膜相比结直肠癌中 PAQR3 表达降低,说明 PAQR3 功能失活促进了结直肠癌的发生。同时,结直肠癌低表达提示肿瘤易于淋巴结和远处转移,患者预后不良,说明 PAQR3 可作为预测结直肠癌患者生存的标志物。Wang 等^[11]在转基因小鼠模型中发现 PAQR3 基因敲除促进 APC(min/+)小鼠自发肠癌的形成。体外实验表明 PAQR3 能负向调控表皮生长因子介导的 EPK 磷酸化及细胞核内 β -catenin 而抑制人结肠癌细胞 SW-480 的增殖^[12]。上述结果说明 PAQR3 在结肠癌中可能作为一种新的抑癌基因,通过调控肿瘤细胞的生长和增殖,促进肿瘤发生及浸润转移。

恶性肿瘤的发生、发展与肿瘤免疫微环境(tumor-immune microenvironment, TIME)密切相关,TIME 由免疫细胞、成纤维细胞、肿瘤血管及细胞外基质等多种成分组成^[13]。TIME 中包括 T 细胞、B 细胞、NK 细胞、树突细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等多种免疫细胞,CD4⁺、CD8⁺T 细胞、B 细胞、NK 细胞等通过监测局部组织稳态,识别、清除肿瘤细胞,发挥抗肿瘤免疫效应,抑制肿瘤发生、发展^[14]。M2 型巨噬细胞和调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)等可抑制肿瘤免疫应答,如 M2 型巨噬细胞通过分泌抑制性细胞因子,抑制免疫反应,促进肿瘤生长、侵袭和转移^[15-16]。肿瘤细胞可通过多种方式影响肿瘤免疫微环境组成和免疫细胞功能,肿瘤细胞可通过分泌诱导性一氧化氮合酶和酸性纤维蛋白等物质抵御免疫效应,

肿瘤细胞还可通过分泌、释放白细胞介素 10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 等细胞因子和细胞活性氧等物质抑制免疫细胞活化或促进免疫细胞耗竭,从而抑制肿瘤免疫,促进肿瘤细胞免疫逃逸^[14]。本研究发现 PAQR3 高表达与 CD8⁺ T 细胞、B 细胞等免疫细胞浸润相关,提示 PAQR3 低表达可抑制结直肠癌 CD8⁺ T 细胞、B 细胞浸润,导致肿瘤组织内缺乏免疫效应细胞,肿瘤细胞逃避免疫微环境的监视和抑制,利于肿瘤侵袭和转移。

TGF- β 信号通路是调控免疫细胞功能的重要信号转导通路,可通过调节 T 淋巴细胞来影响恶性肿瘤演进。TGF- β 通过活化下游转录因子 T-box express in T cells (TBET) 和信号转导与转录激活因子 4 (signal transducer and activator of transcription, STAT4), 抑制幼稚 T 淋巴细胞或通过激活母亲 DPP 同源物 1 (果蝇) [mothers against DPP homolog 1 (Drosophila), SMAD] 调控 Treg 形成,促进肿瘤进展^[17]。其次, TGF- β 能促进 Smad3 和 4 与辅助因子 ERBB2 转导因子 (1 transducer of ERBB2, TOB1) 作用,抑制 CD4⁺ T 细胞增殖;也可促进 T 细胞线粒体内的 Smad3 和 4 磷酸化,干扰能量代谢抑制 T 细胞活性^[18]。而且 TGF- β 还能够通过 Smad3 选择性地增强 CD279 (PD-1) 基因转录,使 CD8⁺ T 细胞 PD-1 表达增加,促进 CD8⁺ T 细胞耗竭,促进肝细胞肝癌进展^[23]。PAQR3 是 TGF- β 信号转导通路的抑制分子,贲门癌中 PAQR3 可通过抑制 TGF- β 、Smad2 和 3 磷酸化,抑制 TGF- β /Smad 通路活性^[18]。本研究通过生物信息学分析还发现结直肠癌中 PAQR3 表达与 DCK、FOXN2、MOB1A、GOLT1B、NUP54 等基因关系密切。敲除小鼠肠道上皮细胞 MOB1A 后,可活化 TGF- β 通路,导致肠黏膜稳态失衡^[19]。MOB1A 被泛素-蛋白酶体途径降解后可抑制 Hippo 通路,从而促进了结直肠癌细胞的生长^[20]。上述结果提示结直肠癌中 PAQR3 基因失活导致 TGF- β 信号通路活化,抑制免疫细胞浸润和发挥免疫应答,促进了结直肠癌发生、侵袭和转移。因此,PAQR3 基因功能失活重塑了结直肠癌免疫微环境,PAQR3 可作为结直肠癌患者预后和免疫治疗预测的标志物。

综上,结直肠癌组织中 PAQR3 蛋白表达显著降低,其低表达与结直肠癌转移和免疫浸润降低密切相关,提示抑癌基因 PAQR3 功能失活激活了 TGF- β 信号通路,导致局部免疫微环境重塑和肿瘤免疫抑制,促进了结直肠癌发生和转移。

参考文献:

[1] JIANG Y, YUAN H, LI Z Y, et al. Global pattern and trends of col-

- orectal cancer survival: a systematic review of population-based registration data[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(2): 175-186.
- [2] ZHOU X, XIAO Q, FU D, et al. Efficacy of rigosertib, a small molecular RAS signaling disrupter for the treatment of KRAS-mutant colorectal cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(2): 213-228.
- [3] JIN L, TONG L. PAQR3 inhibits proliferation and aggravates ferroptosis in acute lymphoblastic leukemia through modulation Nrf2 stability[J]. *ImmunInflamm Dis*, 2021, 9(3): 827-839.
- [4] LI F, SUN H, LI Y, et al. High expression of eIF4E is associated with tumor macrophage infiltration and leads to poor prognosis in breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1305.
- [5] LI T, FAN J, WANG B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108-e110.
- [6] BRUNNER M, MULLEN L, JAUK F, et al. Automatic integration of clinical and genetic data using cBioPortal[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2022, 290: 799-803.
- [7] QIU J, SHU C, LI X, et al. PAQR3 depletion accelerates diabetic wound healing by promoting angiogenesis through inhibiting STUB1-mediated PPAR γ degradation[J]. *Lab Invest*, 2022, 102(10): 1121-1131.
- [8] LI H, WANG Y, CHEN B, et al. Silencing of PAQR3 suppresses extracellular matrix accumulation in high glucose-stimulated human glomerular mesangial cells via PI3K/AKT signaling pathway[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 832: 50-55.
- [9] GAO J, MA X, DENG F, et al. Associations of the BRAF V600E mutation and PAQR3 protein expression with papillary thyroid carcinoma clinicopathological features[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(3): 1833-1841.
- [10] BAI G, YANG M, ZHENG C, et al. Suppressor PAQR3 associated with the clinical significance and prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15: 5703-5711.
- [11] WANG X, LI X, FAN F, et al. PAQR3 plays a suppressive role in the tumorigenesis of colorectal cancers[J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(11): 2228-2235.
- [12] ZHANG W, NIU C, HE W, et al. Upregulation of centrosomal protein 55 is associated with unfavorable prognosis and tumor invasion in epithelial ovarian carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5): 6239-6254.
- [13] ZHANG H, HAN C, ZHENG X, et al. Understanding the mechanisms underlying obesity in remodeling the breast tumor immune microenvironment: from the perspective of inflammation[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(4): 268-286.
- [14] LEI X, LEI Y, LI J K, et al. Immune cells within the tumor microenvironment: biological functions and roles in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Letters*, 2020, 470: 126-133.
- [15] JI D, SONG C, LI Y, et al. Combination of radiotherapy and suppression of Tregs enhances abscopal antitumor effect and inhibits metastasis in rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000826.
- [16] BIAN Z, GONG Y, HUANG T C, et al. Deciphering human macrophage development at single-cell resolution[J]. *Nature*, 2020, 582(7813): 571-576.

(下转第 598 页)

染色体的非整倍性与有丝分裂的异常往往会导致肿瘤的发生。CENPE 基因敲除小鼠的肿瘤发生概率显著增加^[15]。而 CENPE 定位在着丝粒上,与染色体功能和有丝分裂进程均密切相关^[15]。有研究证实,CENPE 也参与了有丝分裂后期着丝粒对于微管的捕捉。CENPE 蛋白是一种重要的着丝粒定位的蛋白,其主要存在于着丝粒外部,是有丝分裂中期所必需的蛋白。多项研究证实 CENPE 的表达与定位均受到严格控制。也有研究证实,CENPE 在纺锤体检查点组装与行使功能的机制中至关重要^[16]。CENPF 在着丝粒上的定位受到多种因素的影响,如受到着丝粒组装的上游蛋白的影响。CENPE 主要通过自身结构改变影响 BubR1 蛋白的功能,因而影响纺锤体检查点^[17]。CENPE 蛋白在细胞的有丝分裂 S 期高表达,而在细胞间期基本不表达,进一步揭示其在有丝分裂与肿瘤进展中的重要作用^[18]。然而,CENPE 对于肿瘤,特别是 ccRCC 进展的影响及分子机制尚需进一步研究。

综上,本研究首次发现 CENPE 蛋白在 ccRCC 中显著高表达,并与患者的无病生存期与总生存期显著相关。CENPE 表达水平与 ccRCC 患者的肿瘤直径密切相关,且下调 CENPE 能够抑制 ccRCC 的细胞增殖。因此证实 CENPE 对 ccRCC 进展的影响,表明其可作为 ccRCC 治疗的潜在靶点。

参考文献:

- [1] LIU Z, FAN M, HOU J, et al. Serine hydroxymethyltransferase 2 knockdown induces apoptosis in ccRCC by causing lysosomal membrane permeabilization via metabolic reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 144.
- [2] STONE L. Metabolic flexibility in ccRCC[J]. *Nat Rev Urol*, 2023, 20(3): 130.
- [3] CHEN J Y, YIU W H, TANG P M, et al. New insights into fibrotic signaling in renal cell carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1056964.
- [4] AMENDOLARE A, MARZANO F, PETRUZZELLA V, et al. The underestimated role of the p53 pathway in renal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(23): 5733.
- [5] YOSHIZAWA K, MATSURA A, SHIMADA M, et al. Tetraploidy-linked sensitization to CENP-E inhibition in human cells[J]. *Mol Oncol*, 2023, 17(6): 1148–1166.
- [6] CILLUFFO D, CHIAVETTA R F, BIVONA S, et al. Transcriptomic changes following partial depletion of CENP-E in normal human fibroblasts[J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(9): 1322.
- [7] EL-ARABEY A A, SALAMA S A, ABD-ALLAH A R. CENP-E as a target for cancer therapy: where are we now?[J]. *Life Sci*, 2018, 208: 192–200.
- [8] WENG M T, LEE J H, WEI S C, et al. Evolutionarily conserved protein ERH controls CENP-E mRNA splicing and is required for the survival of KRAS mutant cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(52): E3659–E3667.
- [9] CHUNG V, HEATH E I, SCHELMAN W R, et al. First-time-in-human study of GSK923295, a novel antimitotic inhibitor of centromere-associated protein E (CENP-E), in patients with refractory cancer[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012, 69(3): 733–741.
- [10] WANG F, ZHAO Q, LIU W, et al. CENPE, PRC1, TTK, and PLK4 may play crucial roles in the osteosarcoma progression[J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2020, 19: 1533033820973278.
- [11] KUNG P P, MARTINEZ R, ZHU Z, et al. Chemogenetic evaluation of the mitotic kinesin CENP-E reveals a critical role in triple-negative breast cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(8): 2104–2115.
- [12] HANNAN R, MC LAUGHLIN M F, POP L M, et al. Phase 2 trial of stereotactic ablative radiotherapy for patients with primary renal cancer[J]. *Eur Urol*, 2023, 84(3): 275–286.
- [13] GU D, DONG K, JIANG A, et al. PBRM1 deficiency sensitizes renal cancer cells to DNMT inhibitor 5-fluoro-2'-deoxycytidine[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 870229.
- [14] YU B, CHEN L, ZHANG W, et al. TOP2A and CENPF are synergistic master regulators activated in cervical cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(1): 145.
- [15] LI J, DIAO H, GUAN X, et al. Kinesin family member C1 (KIFC1) regulated by centrosome protein E (CENPE) promotes proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e927869.
- [16] SUBRAMONIAN D, CHEN T A, PAOLINI N, et al. Poly-SUMO-2/3 chain modification of Nuf2 facilitates CENP-E kinetochore localization and chromosome congression during mitosis[J]. *Cell Cycle*, 2021, 20(9): 855–873.
- [17] VITRE B, GUDIMCHUK N, BORDA R, et al. Kinetochore-microtubule attachment throughout mitosis potentiated by the elongated stalk of the kinetochore kinesin CENP-E[J]. *Mol Biol Cell*, 2014, 25(15): 2272–2281.
- [18] HUANG Y, WANG W, YAO P, et al. CENP-E kinesin interacts with SKAP protein to orchestrate accurate chromosome segregation in mitosis[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(2): 1500–1509.
- [17] TAURIELLO D V F, SANCHO E, BATLLE E. Overcoming TGF β -mediated immune evasion in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(1): 25–44.
- [18] BATLLE E, MASSAGUÉ J, et al. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924–940.
- [19] BAE J S, JEON Y, KIM S M, et al. Depletion of MOB1A/B causes intestinal epithelial degeneration by suppressing Wnt activity and activating BMP/TGF- β signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1083–1096.
- [20] YANG P, ZHANG D, WANG T, et al. CAF-derived exosomal WEE2-AS1 facilitates colorectal cancer progression via promoting degradation of MOB1A to inhibit the Hippo pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 796–810.

(2023-04-02 收稿)

(上接第 587 页)

(2023-07-06 收稿)