

## · 胶质瘤专题 ·

## 铁死亡调控基因亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1在脑胶质瘤中的表达及临床意义

张传宝 刘汉杰 王志亮 王政 王洪军

100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(张传宝、刘汉杰、王志亮、王政);

150001 哈尔滨医科大学附属第二医院神经外科(王洪军)

通信作者:王洪军, Email: wanghongjun8000@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.005

**【摘要】目的** 探讨铁死亡调控基因亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1(SAT1)在脑胶质瘤患者中的表达趋势及临床意义。**方法** 纳入中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA, <http://www.cgga.org.cn/>)及美国癌症基因组图谱计划(TCGA, <http://www.cancergenome.nih.gov/>)数据库中3批次共1 720例(CGGA-325组、CGGA-693组及TCGA组分别为325、693、702例)脑胶质瘤患者的临床资料及其胶质瘤组织样本表达谱数据,分析SAT1基因的表达趋势及与患者病理、分子病理指标、预后等因素的相关关系。应用细胞模型研究SAT1基因在脑胶质瘤中的生物学功能。采用Kaplan-Meier生存曲线比较SAT1基因表达量不同的脑胶质瘤患者的生存差异;应用受试者工作特征(ROC)曲线评估SAT1对脑胶质瘤患者1年和3年总生存率的预测作用。**结果** 在脑胶质瘤患者样本中, SAT1在异柠檬酸脱氢酶(IDH)野生型胶质母细胞瘤中表达水平最高,在IDH突变联合1p19q缺失的低级别胶质瘤中表达水平最低(CGGA-325组、CGGA-693组及TCGA组患者中,均 $P < 0.001$ )。在世界卫生组织(WHO)Ⅲ级及Ⅳ级的患者中, SAT1高表达的患者预后更差(不同数据库、不同级别SAT1高表达及低表达患者的中位生存期分别为:CGGA-325组WHO Ⅲ级患者,485 d和1 321 d,  $P < 0.05$ ; CGGA-325组WHO Ⅳ级患者, 286 d和493 d,  $P < 0.05$ ; CGGA-693组WHO Ⅲ级患者, 836 d和2 982 d,  $P < 0.05$ ; CGGA-693组WHO Ⅳ级患者, 356 d和459 d,  $P < 0.05$ ; TCGA组WHO Ⅲ级患者, 31.57个月和114个月,  $P < 0.05$ ; TCGA组WHO Ⅳ级患者, 11.24个月和13.77个月,  $P < 0.05$ )。CGGA-325组患者中,应用ROC曲线评估SAT1对患者1年和3年生存的预测能力,其曲线下面积(AUC)分别为0.725、0.793;在CGGA-693组数据中,其AUC分别为0.615、0.671;在TCGA组中,其AUC分别为0.791、0.808(均 $P < 0.001$ );在细胞模型中,下调SAT1基因表达,可抑制胶质瘤细胞增殖率(两种细胞系作用24 h及48 h后,均 $P < 0.05$ )。**结论** SAT1基因与脑胶质瘤患者级别、分子亚型、预后等显著相关,可能通过激活肿瘤细胞增殖发挥作用。

**【关键词】** 脑胶质瘤; 亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1; 铁死亡; 基因调控

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81802483, 81902528);北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20190507)

**Expression of ferroptosis regulatory genes SAT1 in brain gliomas and its clinical significance** Zhang Chuanbao, Liu Hanjie, Wang Zhiliang, Wang Zheng, Wang Hongjun  
Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Zhang CB, Liu HJ, Wang ZL, Wang Z); Department of Neurosurgery, the 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China (Wang HJ)

Corresponding author: Wang Hongjun, Email: wanghongjun8000@sina.com

**【Abstract】Objective** To investigate the expression pattern and clinical significance of spermidine/spermine N1-acetyltransferase 1 (SAT1), ferroptosis regulatory genes, in brain gliomas. **Methods** The clinical data and expression profile of glioma tissue samples in a total of 3 batches of 1 720 patients were obtained from CGGA and TCGA database. There were 325, 693 and 702 cases in CGGA-325 group, CGGA-693 group and TCGA group, respectively. The expression trend of SAT1 gene and its correlation with pathology,

molecular pathology and prognosis were analyzed. Vitro assays was used to study the biological function of SAT1 gene in glioma. Kaplan-Meier survival curve was used to compare the survival differences of glioma patients with different SAT1 gene expression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive effect of SAT1 on 1-year and 3-year overall survival of patients with glioma. **Results** In glioma tissue samples, SAT1 showed highest expression in IDH wildtype glioblastomas and lowest expression in IDH mutant and 1p19q codeleted lower grade gliomas ( $P < 0.001$  in all 3 groups). In WHO grade III and IV gliomas, patients with high expression of SAT1 showed more unfavorable prognosis (the median survival time of patients with high and low SAT1 expression in different databases and grades was as below: CGGA-325 group, WHO grade III patients, 485 days and 1 321 days,  $P < 0.05$ ; CGGA-325 group, WHO grade IV patients, 286 days and 493 days,  $P < 0.05$ ; CGGA-693 group, WHO grade III patients, 836 days and 2982 days,  $P < 0.05$ ; CGGA-693 group, WHO grade IV patients, 356 days and 459 days,  $P < 0.05$ ; TCGA group, WHO grade III patients, 31.57 months and 114 months,  $P < 0.05$ ; TCGA group, WHO grade IV patients, 11.24 months and 13.77 months,  $P < 0.05$ ). The area under the curve (AUC) of SAT1 on 1-year and 3-year overall survival in CGGA-325 group was 0.725 and 0.793, respectively, 0.615 and 0.671 in CGGA-693 group, 0.791 and 0.808 in TCGA group, ( $P < 0.001$ ). In vitro assays showed that down-regulation of SAT1 in glioma cells could inhibit cell proliferation ( $P < 0.05$  after 24 hours and 48 hours of the treatment). **Conclusions** SAT1 was associated with glioma grade, molecular subtypes and patients' prognosis, which might due to the proliferation promotion effects.

**【Key words】** Glioma; Spermidine / Spermine N1-Acetyltransferase 1 SAT1; Ferroptosis; Gene regulation

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81802483, 81902528); Beijing Municipal Administration of Hospitals' Youth Program(QML20190507)

脑胶质瘤是最常见的颅内原发性恶性肿瘤<sup>[1-4]</sup>, 目前标准治疗为最大限度地切除肿瘤、术后放射治疗以及替莫唑胺(temozolomide, TMZ)化疗<sup>[5]</sup>。但患者即使经过积极的标准治疗, 肿瘤仍易复发, 预后不佳。其中, 胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)恶性程度最高, 中位总生存期仅为14.6个月<sup>[6]</sup>。因此, 寻找治疗新方法、新靶点对脑胶质瘤的治疗至关重要。

铁死亡是2012年Dixon等<sup>[7]</sup>发现的一种铁依赖的、以细胞内脂质过氧化物异常堆积为特征的细胞死亡方式, 与传统的凋亡和自噬型细胞死亡不同, 是新发现的细胞程序性死亡。研究证实, 铁死亡在肿瘤的发生、发展中均发挥重要作用, 是肿瘤治疗的新靶点<sup>[8]</sup>。亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1(spermidine / spermine N1-acetyltransferase 1, SAT1)作为p53的靶基因, 诱导细胞脂质过氧化, 直接调控细胞铁死亡<sup>[9]</sup>。然而, SAT1在脑胶质瘤中的表达及其与预后的关系有待研究。本研究拟通过分析中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)和美国癌症基因组图谱计划(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中脑胶质瘤样本转录组测序数据中SAT1基因的表达情况, 明确其不同分子亚型中的表达差异, 阐明其与患者预后的关系, 寻找其参与激活的信号通路, 并在体外实验中验证。

## 一、资料与方法

### 1. 脑胶质瘤样本来源、分型及临床资料: 回顾

性分析TCGA(<http://www.cancergenome.nih.gov/>)数据库中702例(TCGA组)、CGGA(<http://www.cgga.org.cn/>)数据库中两批共1 018例(CGGA-325及CGGA-693组)脑胶质瘤患者的临床资料及其胶质瘤组织样本的测序数据。依据2016年世界卫生组织脑肿瘤分类标准<sup>[10]</sup>, 将所有患者分为II~IV级, 并纳入异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变及染色体1p19q共缺失两个分子指标用于分子分型, 分为IDH突变及1p19q共缺失型低级别胶质瘤、IDH突变及无1p19q共缺失型低级别胶质瘤、IDH野生型低级别胶质瘤、IDH突变型胶质母细胞瘤、IDH野生型胶质母细胞瘤。本研究获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(审批号: KYSQ 2018-053-01), 患者或其家属均签署知情同意书。

2. 细胞来源、主要试剂与仪器: 人脑胶质瘤细胞系U251MG和U87MG细胞均购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。SAT1特异性小干扰RNA(small interfere RNA, siRNA)和阴性对照siRNA均购于美国Pharmacon公司。胎牛血清和杜氏改良培养基(Dulbecco's modified Eagle medium, DMEM)均购于美国GBICO公司; 蛋白裂解液(radio immunoprecipitation assay, RIPA)购于北京普利来公司; Lipofectamine<sup>TM</sup> RNAiMAX转染试剂购于美国Invitrogen公司。细胞活性检测试剂盒8(cell counting Kit-8, CCK-8试剂盒)购于日本同仁公司;

电化学发光(electrochemiluminescence, ECL)液及聚偏二氟乙烯(polyvinylidene difluoride, PDVF)膜均购于美国 Millipore 公司; SAT1 抗体购于美国 CST 公司;  $\beta$ -actin 购于美国 Proteintech 公司; Calcein-AM 染色试剂购于江苏凯基公司。荧光倒置显微镜购于德国 Carl Zeiss 公司。

3. 细胞转染: GBM 细胞系 U87MG 和 U251MG, 皆使用含 10% 胎牛血清的 DMEM/F12(1: 1) 培养基, 置于气套式 CO<sub>2</sub> 培养箱中 37 °C 中培养, 待细胞融合度达 80% 时, 正常传代。使用 Lipofectamine RNAiMAX 转染试剂将 SAT1 特异性 siRNA 和阴性对照 siRNA 瞬时转入上述两种细胞表达, 获得 SAT1 表达的细胞(对照组)和无 SAT1 表达的细胞(实验组), 存放 24 h。

4. 蛋白免疫印迹法: 检测实验组和对照组中 SAT1 蛋白表达情况。细胞经裂解, 蛋白提取、变性后, 取 30  $\mu$ g 总蛋白样品进行十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)。再依次经过转膜、封闭、杂交, X 线显影、图像采集。

5. 细胞增殖活性实验: 将实验组和对照组细胞消化、重悬、计数, 以  $3 \times 10^3$  个/孔接种于 96 孔板, 分别于 24、48 h 时按照 CCK8 试剂盒推荐方法更换工作液, 反应 2 h, 酶标仪测 450 nm 波长下的吸光度值(A)。细胞增殖率 =  $(A_{\text{实验组或对照组细胞}} - A_{\text{空白对照}}) / (A_{\text{实验组或对照组细胞 0 h}} - A_{\text{空白对照}}) \times 100\%$ 。

6. 细胞荧光染色: 按照 Calcein-AM 染色试剂盒中推荐方法, 将 Calcein-AM 试剂按照 1 : 1 000 加入无血清培养基中配制成荧光染色工作液, 将目的细胞更换培养基为荧光染色工作液, 细胞培养箱中孵育 20 min 后, 使用荧光倒置显微镜观察成像。

7. 统计学方法: 采用 GraphPad Prism7、SPSS 19.0 以及 R 语言统计学分析软件对基因进行绘图及分析。符合正态分布的连续性变量以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较 SAT1 基因表达量不同的脑胶质瘤患者的生存差异(SAT1 基因表达水平分组依照该级别患者 SAT1 基因表达量中位值或使用穷举法获得使 log-rank 检验 *P* 值最小的 SAT1 表达量作为分组界值)。应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估 SAT1 对脑胶质瘤患者 1 年和 3 年总生存率的预测作用。应用 Pearson 相关性分析筛选 CGGA 与 TCGA 数据库中与 SAT1 共表达的基因

( $R > 0.4$  且  $P < 0.05$ ), 应用在线分析工具 DAVID<sup>[11]</sup> (<http://david.abcc.ncifcrf.gov>) 进行基因本体论(gene ontology, GO) 功能富集分析, 获得校正后  $P < 0.05$  且可能与肿瘤预后相关的功能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. 入组患者基本情况: 共纳入 TCGA 和 CGGA 数据库 3 个批次的脑胶质瘤患者共 1 720 例样本, 3 批次数据中各级别及亚型样本数见表 1。

2. SAT1 在不同亚型中表达水平的比较: 在 CGGA 的 325 例患者中, 低级别胶质瘤患者中, IDH1 突变联合 1p/19q 非缺失组与 IDH1 野生型组 SAT1 的表达水平均高于 IDH1 突变联合 1p/19q 缺失组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ ); 同时, IDH1 野生型组的 SAT1 表达水平高于 IDH1 突变联合 1p/19q 非缺失组, 差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ); 在胶质母细胞瘤患者中, IDH 野生型组的 SAT1 表达水平高于 IDH1 突变组, 差异具有统计学意义(图 1A,  $P < 0.01$ )。

在 CGGA-693 组的 693 例患者中, 低级别胶质瘤患者中, IDH1 突变联合 1p/19q 非缺失组与 IDH1 野生型组 SAT1 的表达水平均高于 IDH1 突变联合 1p/19q 缺失组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.01$ ); 在胶质母细胞瘤患者中, IDH 野生型组的 SAT1 表达水平高于 IDH1 突变组, 差异具有统计学意义(图 1B,  $P < 0.01$ )。

在 TCGA 组 702 例患者中, 低级别胶质瘤患者中, IDH1 突变联合 1p/19q 非缺失组与 IDH1 野生型组 SAT1 的表达水平均高于 IDH1 突变联合 1p/19q 缺失组, 差异均有统计学意义(均  $P < 0.001$ ); 同时, IDH1 野生型组的 SAT1 表达水平高于 IDH1 突变联合 1p/19q 非缺失组, 差异具有统计学意义(图 1C,  $P < 0.001$ )。

3. SAT1 表达水平与脑胶质瘤患者生存期的关系: Kaplan-Meier 生存曲线分析 SAT1 高表达组与低表达组的生存差异, 结果显示, CGGA-325 组、CGGA-693 组 WHO II 级脑胶质瘤患者中, SAT1 高表达组与低表达组的生存率差异均无统计学意义( $P=0.2888$ 、 $0.4391$ ; 图 2A, 2D), WHO III、IV 级患者中, SAT1 高表达组的生存率均差于低表达组(CGGA-325 组 WHO III 级患者, 中位生存期分别为 485 d 和 1 321 d,  $P=0.0133$ , 图 2B; WHO IV 级患者, 中位生存期分别为 286 d 和 493 d,  $P=0.003$ , 图 2C。CGGA-693 组 WHO III 级患者, 中位生存期分别为 836 d 和 982 d,  $P < 0.001$ , 图 2E; WHO IV 级患者, 中位生存期分别为 356 d 和 459 d,  $P=0.027$ , 图 2F), 而 TCGA

组中, WHO II、III、IV级患者SAT1高表达组的生存率均差于低表达组(II级低表达组患者中位生存期未到达,  $P=0.032$ ; III级患者, 中位生存期分别为31.57个月和114个月,  $P<0.001$ ; IV级患者, 中位生存期分别为11.24个月和13.77个月,  $P=0.049$ , 图2G~2I)。

4. SAT1对脑胶质瘤患者生存率的预测价值: CGGA-325组患者中, 使用ROC曲线展示SAT1对1年和3年的患者总生存的预后能力, 其ROC曲线下的面积(AUC)分别为0.725、0.793(图3A, 均 $P<0.001$ ); 在CGGA-693组和TCGA组数据中, 其AUC分别为0.615、0.671(图3B, 均 $P<0.001$ )和0.791、0.808(图

3C, 均 $P<0.001$ )。

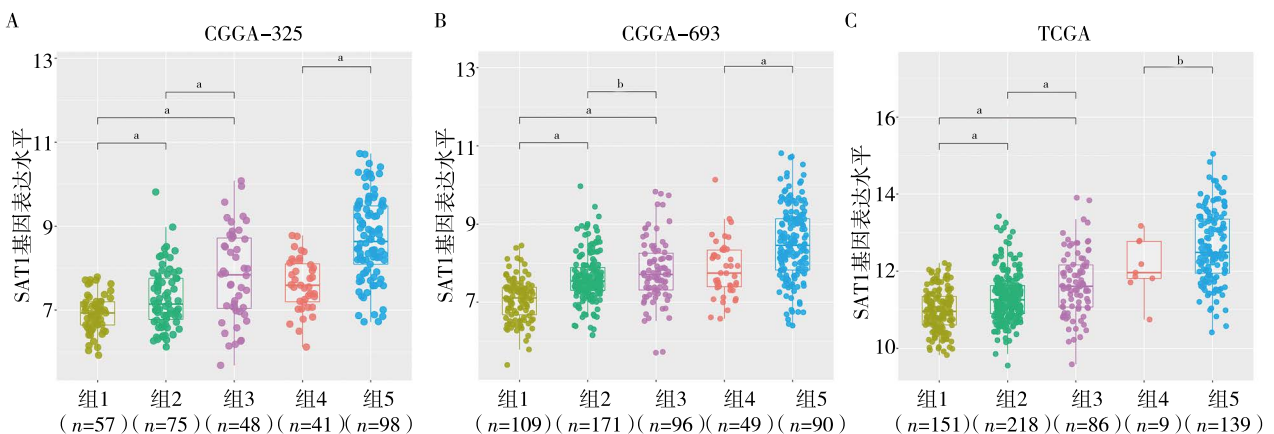
5. 与SAT1表达水平正相关的基因GO功能富集分析结果: 在3组数据中, 应用Pearson相关分析方法分析与SAT1表达正相关的基因, 通过DAVID分析该组基因相关的生物学功能。结果显示, 细胞免疫、细胞凋亡、细胞增殖、脂多糖反应等与SAT1密切相关(图4A~4C, 均 $P<0.05$ )。

6. 抑制SAT1基因表达可抑制胶质瘤细胞增殖: 在U87MG和U251MG两株胶质瘤细胞系中, 利用siRNA转染, 可敲降细胞中的SAT1的表达(图5A)。通过检测细胞增殖率和荧光显微镜观察发现, 下

表1 入组脑胶质瘤患者的基本资料、病理级别和分子亚型

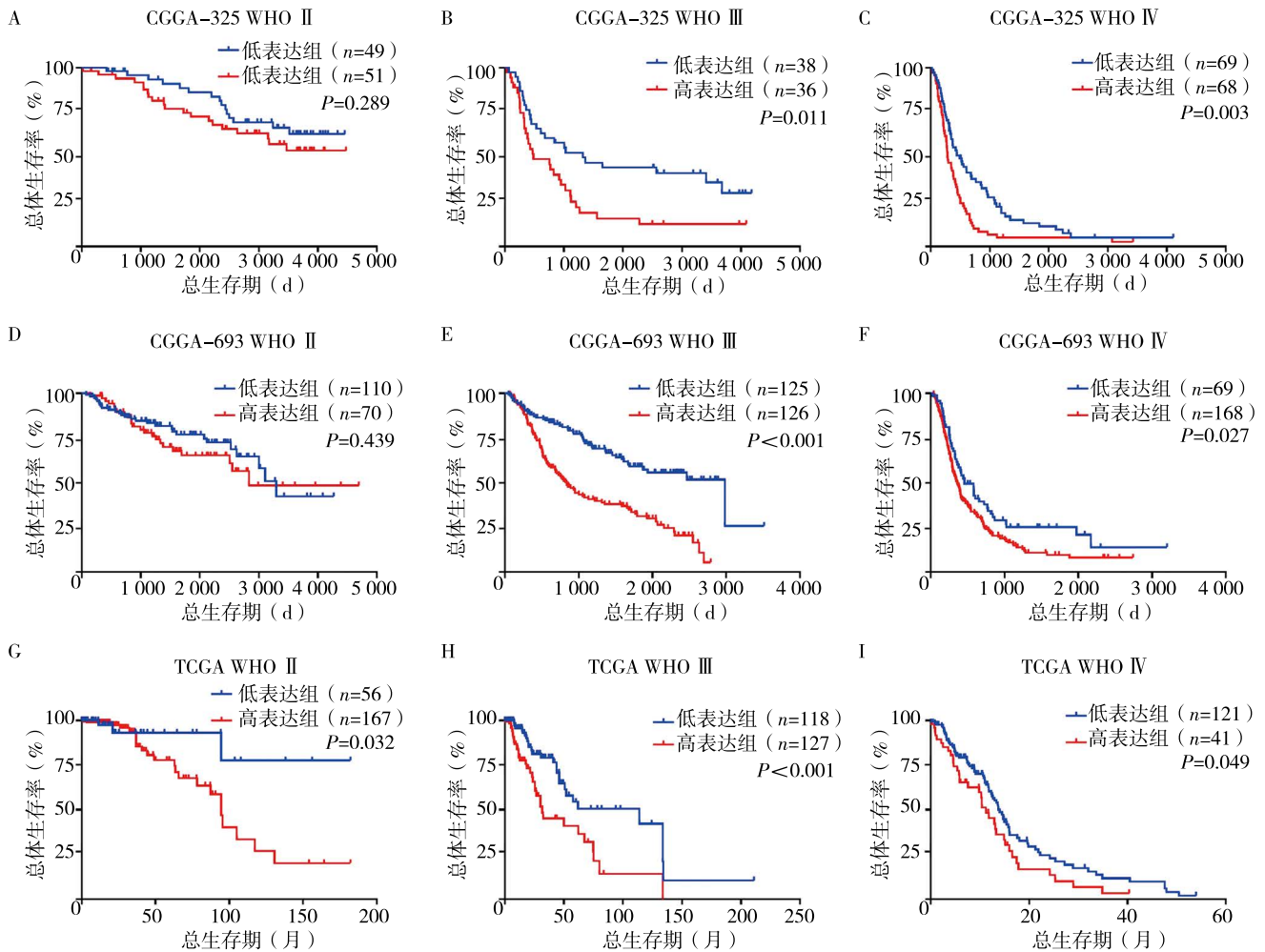
项目	CGGA-325组(n=325)	CGGA-693组(n=693)	TCGA组(n=702)
性别[例(%)]			
男	203(62.5)	398(57.4)	354(58.1) <sup>e</sup>
女	122(37.5)	295(42.6)	255(41.9)
年龄[岁, M( $P_{25}$ , $P_{75}$ )]	42(36, 51)	43(34, 51)	47(35, 59) <sup>e</sup>
病理级别[例(%)]			
WHO II级	103(32.1) <sup>a</sup>	188(27.2) <sup>c</sup>	216(35.5) <sup>e</sup>
WHO III级	79(24.3)	255(36.8)	241(39.6)
WHO IV级	139(43.3)	249(36.0)	152(25.0)
分子亚型[例(%)]			
IDH突变及1p19q共缺失型低级别胶质瘤	57(17.9) <sup>b</sup>	109(17.7) <sup>d</sup>	151(25.0) <sup>f</sup>
IDH突变及无1p19q共缺失型低级别胶质瘤	75(23.5)	171(27.8)	218(36.2)
IDH野生型低级别胶质瘤	48(15.0)	96(15.6)	86(14.3)
IDH突变型胶质母细胞瘤	41(12.9)	49(8.0)	9(1.5)
IDH野生型胶质母细胞瘤	98(30.7)	190(30.9)	139(23.1)

注: CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 美国癌症基因组图谱计划, WHO 世界卫生组织, IDH 异柠檬酸脱氢酶。<sup>a</sup> CGGA-325组中4例患者级别不明确; <sup>b</sup> CGGA-325组中4例患者级别不明确, 2例缺少1p19q信息, 不能纳入亚型分组; <sup>c</sup> CGGA-693组中1例患者级别不明确; <sup>d</sup> CGGA-693组中1例患者级别不明确, 77例患者缺少IDH或1p19q信息, 不能纳入亚型分组; <sup>e</sup> TCGA组中93例患者缺少性别、年龄、级别信息; <sup>f</sup> TCGA组中93例患者缺少级别信息, 6例患者缺少IDH信息, 不能纳入亚型分组



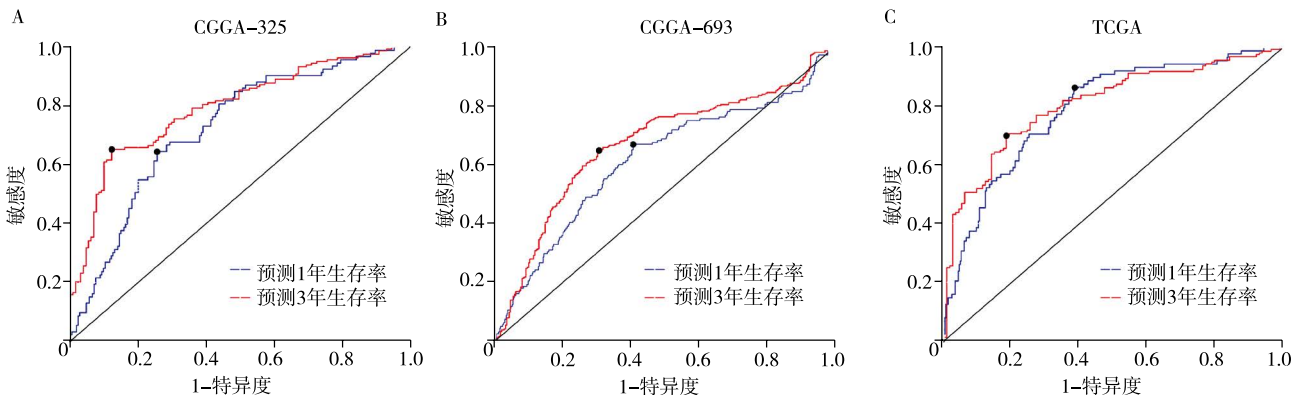
注: 1A CGGA-325组, 1B CGGA-693组, 1C为TCGA组; <sup>a</sup>  $P<0.01$ ; <sup>b</sup>  $P>0.05$ ; 组1 IDH突变, 1p19q缺失(低级别胶质瘤), 组2 IDH野生, 1p19q非缺失(低级别胶质瘤), 组3 IDH野生(低级别胶质瘤), 组4 IDH突变(胶质母细胞瘤), 组5 IDH野生(胶质母细胞瘤); IDH 异柠檬酸脱氢酶, SAT1 亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 美国癌症基因组图谱计划

图1 SAT1基因在不同胶质瘤组织病理分型中表达情况



注：2A, 2B, 2C 分别为CGGA-325组 WHO II、III、IV级, 2D, 2E, 2F 分别为CGGA-693 WHO II、III、IV级, 2G, 2H, 2I 分别为WHO II、III、IV级患者; SAT1 亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 美国癌症基因组图谱计划, WHO 为世界卫生组织

图2 基于Kaplan-Meier生存曲线方法分析SAT1表达水平与胶质瘤患者预后的关系



注：3A CGGA-325组, 3B GGA-693组, 3C TCGA组; ROC 受试者工作特征, SAT1 亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 美国癌症基因组图谱计划

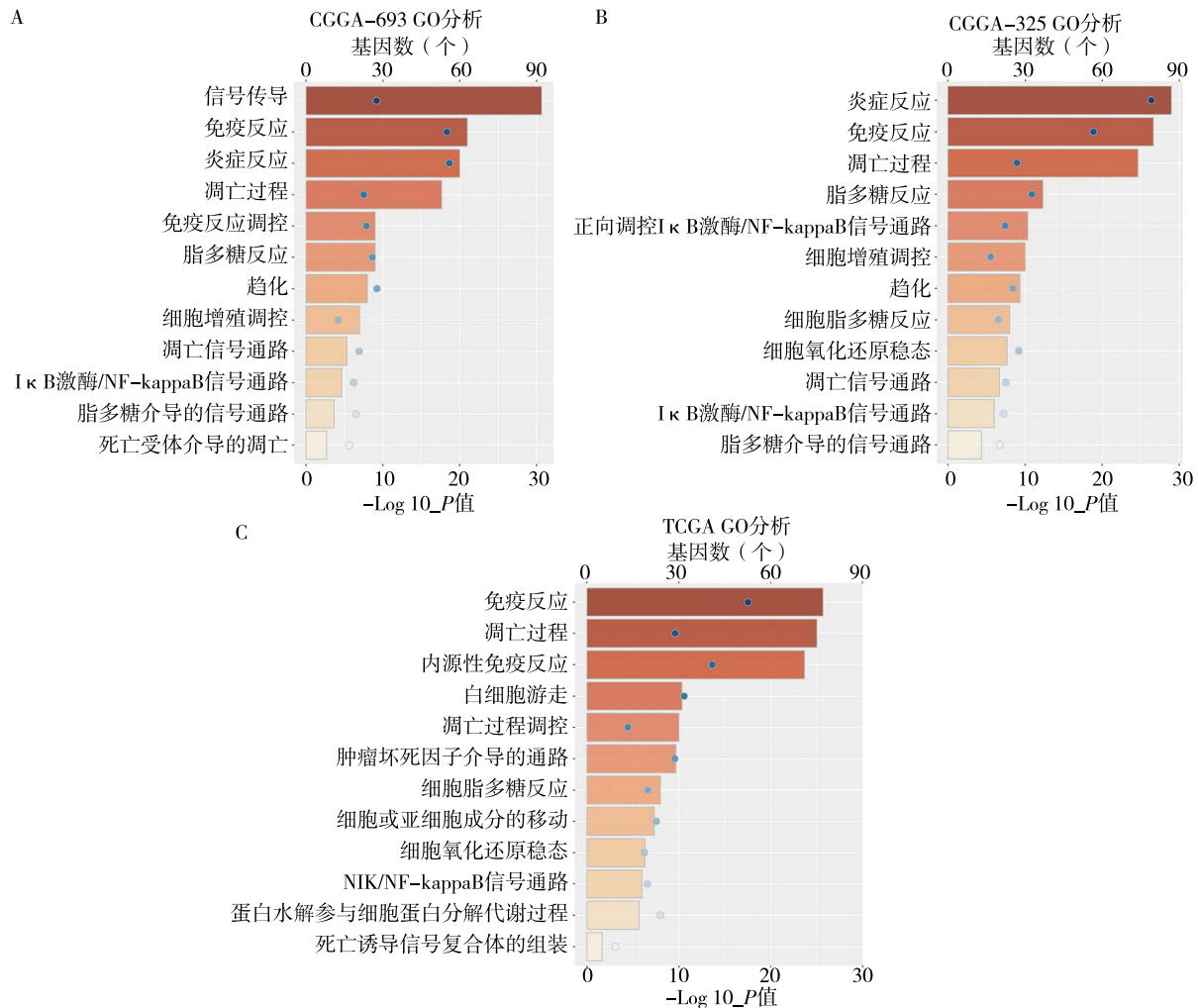
图3 基于ROC曲线预测SAT1表达水平与患者的1年和3年生存的关系

调细胞中SAT1的表达,可抑制胶质瘤细胞增殖(图5B~5E)。两个细胞系中siRNA作用24 h及48 h后,与空白对照组比较,均 $P < 0.05$ ),证实SAT1可能通

过促进细胞增殖发挥作用。

**讨论** 既往研究证实, SAT1 基因与肿瘤进展密切相关,并直接参与调控p53通路介导的铁死亡<sup>[9]</sup>。





注: 4A CGGA-325组, 4B CGGA-693组, 4C TCGA组; GO 基因本体分析, SAT1 亚精胺/精胺N1-乙酰基转移酶1, CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划, TCGA 美国癌症基因组图谱计划, NF-kappa B 核因子kappa B, IκB 核因子kappaB抑制蛋白, NIK 核因子kappa B诱导的激酶; 条图长度表示基因数, 点图位置表示 -Log<sub>10</sub>(P值)

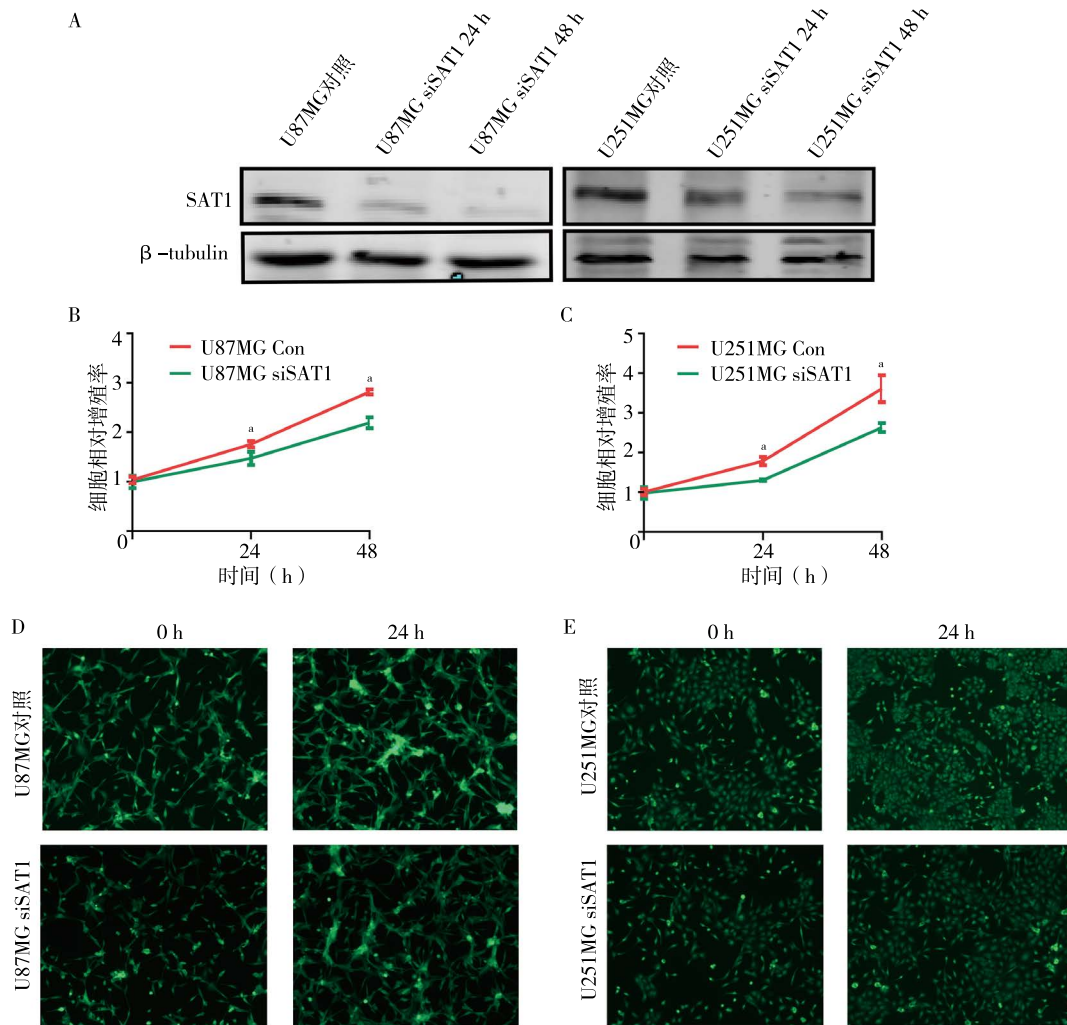
图4 基于GO分析预测SAT1参与的生物学功能

本研究中,我们利用生物信息分析方法,在胶质瘤数据库CGGA和TCGA中揭示了SAT1基因在胶质瘤中表达的差异模式,并发现其与肿瘤的恶性进展密切相关。随后研究了其临床预后预测价值以及在不同的病理分级中与患者生存的相关关系。基因富集分析发现其相关生物学功能与免疫、细胞死亡和细胞增殖相关。在体外实验中,验证了敲降SAT1抑制肿瘤增殖的作用。本研究结果显示,SAT1是潜在的胶质瘤治疗新靶点。

铁死亡信号调控中,p53通过转录或翻译调控,是重要的抑癌通路。SAT1作为p53的转录靶点,通过提高ALOX15的表达水平促进细胞铁死亡<sup>[9]</sup>。而在胶质瘤患者中,SAT1随肿瘤级别的增高而表达增高,这意味着高级别的胶质瘤相对低级别胶质瘤而言更倾向于发生铁死亡。这不同于凋亡在肿瘤中的

情况,级别越高的肿瘤越倾向凋亡抑制。这些结果表明,SAT1调控的铁死亡在胶质瘤治疗中具有潜在应用价值。

肿瘤的代谢再编辑是其特征性改变之一<sup>[12]</sup>,并是靶向治疗肿瘤的重要策略。而多胺作为重要的代谢产物,并具有生物活性,广泛地存在于生命体细胞代谢活动中。本实验结果表明,SAT1高度富集在恶性程度最高的胶质母细胞瘤IDH1野生型中,这预示着高级别肿瘤本身旺盛的代谢水平和对多胺调控的巨大需求。理论上,我们可以据此特征针对性地提供靶向多胺代谢的胶质瘤治疗方法。事实上,研究人员已合成多种多胺代谢酶为靶点的小分子化合物,并在体外、体内实验中取得了不错的肿瘤杀伤效果<sup>[13]</sup>。但因其无法避免对正常细胞损伤,其进一步的研究仍在进行中<sup>[14]</sup>。



注:蛋白免疫印迹(5A)证实,应用 siRNA 后可显著降低 SAT1 表达;细胞增殖实验(5B~5C)证实,应用 siRNA 敲降 SAT1 后,可降低胶质瘤细胞系增殖率[U87MG 24 h,  $P=0.028$ ; 48 h,  $P<0.001$ (5B)。U251MG 24 h,  $P=0.001$ ; 48 h,  $P=0.009$ (5C)]; 5D U87MG 细胞系,应用 siSAT1 作用 24 h 前、后及对应空载体对照组细胞免疫荧光染色; 5E U251MG 细胞系,应用 siSAT1 作用 24 h 前、后及对应空载体对照组细胞免疫荧光染色; U87MG 及 U251MG 胶质母细胞瘤细胞系, Con 空载体对照, siRNA 小干扰 RNA, siSAT1 应用 siRNA 敲降 SAT1 表达,  $\beta$ -tubulin 为微管蛋白;图 5D、5E 放大倍数为 100 倍;为 siSAT1 组与 Con 组行  $t$  检验比较,  $^*P<0.05$

图 5 SAT1 生物学功能的体外实验验证

最近的研究发现, SAT1 不仅调控多胺代谢,其基因可直接参与调控胶质母细胞瘤的细胞周期和 DNA 损伤修复,进而影响胶质瘤的恶性进展<sup>[15]</sup>。SAT1 作为同源重组修复的主要驱动因素,是 DNA 双链断裂修复的重要途径<sup>[16]</sup>。SAT1 基因可直接结合 MELK 和 EZH2 基因启动子区,通过乙酰化作用直接激活转录 MELK 和 EZH2 基因,导致肿瘤细胞干性增强<sup>[15]</sup>,而这是肿瘤细胞耐药的重要标志之一。

综上所述,我们在胶质瘤患者数据库中发现铁死亡调控基因 SAT1 的重要意义,并利用生物信息学方法分析了其潜在的生物学功能。在功能实验中,初步验证了基因的生物学功能,提示我们找到了一个潜在的特有的胶质瘤治疗靶点,为后期的机制研

究提供理论基础。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为张传宝、王洪军,研究实施、资料收集为张传宝、刘汉杰,论文撰写为张传宝、王志亮,论文修订为王政,王洪军审核

参 考 文 献

[1] Malzkorn B, Reifenberger G. Practical implications of integrated glioma classification according to the World Health Organization classification of tumors of the central nervous system 2016 [J]. *Curr Opin Oncol*, 2016, 28(6): 494-501. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000327.

[2] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J]. *Cancer Lett*, 2016, 375(2): 263-273. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.01.024.

[3] Yang P, Wang Y, Peng X, et al. Management and survival rates

- in patients with glioma in China (2004-2010): a retrospective study from a single-institution[J]. *J Neurooncol*, 2013, 113(2): 259-266. DOI: 10.1007/s11060-013-1103-9.
- [4] Zhang C, Cheng W, Ren X, et al. Tumor purity as an underlying key factor in glioma[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(20): 6279-6291. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2598.
- [5] Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, et al. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014 [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9): 1254-1262. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1789.
- [6] Loaiza S, Carvajal S, Giraldo D, et al. Memory and attention recovery in patients with high grade glioma who completed the stupp protocol: a before-after study[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2018, 171: 34-41. DOI: 10.1016/j.clineuro.2018.05.006.
- [7] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [8] Bebbler CM, Müller F, Clemente LP, et al. Ferroptosis in cancer cell biology[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(1): 164. DOI: 10.3390/cancers12010164.
- [9] Ou Y, Wang SJ, Li D, et al. Activation of SAT1 engages polyamine metabolism with p53-mediated ferroptotic responses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(44): E6806-E6812. DOI: 10.1073/pnas.1607152113.
- [10] Pavlova NN, Thompson CB. The emerging hallmarks of cancer metabolism[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.12.006.
- [11] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and integrative analysis of large gene lists using DAVID bioinformatics resources[J]. *Nature Protoc*, 2009, 4(1): 44-57. DOI: 10.1038/nprot.2008.211.
- [12] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(6): 803-820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- [13] Symons MC. Polyamines to target drugs to DNA[J]. *Free Radic Res*, 1995, 22(1): 1-9. DOI: 10.3109/10715769509147523.
- [14] Palmer AJ, Wallace HM. The polyamine transport system as a target for anticancer drug development[J]. *Amino Acids*, 2010, 38(2): 415-422. DOI: 10.1007/s00726-009-0400-2.
- [15] Brett-Morris A, Wright BM, Seo Y, et al. The polyamine catabolic enzyme SAT1 modulates tumorigenesis and radiation response in GBM[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(23): 6925-6934. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-1249.
- [16] Brett-Morris A, Mislmani M, Welford SM. SAT1 and glioblastoma multiforme: disarming the resistance[J]. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2(3): e983393. DOI: 10.4161/23723556.2014.983393.

(收稿日期: 2020-11-14)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 消息 ·

## 欢迎订阅2021年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊,国内外公开发行人,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律、适应市场需求规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号BM1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款:开户行:中国建设银行建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号:23001626251050500949

联系电话:(010)83191160 传真:(010)83191161