

· 胶质瘤专题 ·

PTPN7在人脑胶质瘤中的表达及临床意义

黄华 王宽宇

100070 北京市神经外科研究所分子病理室(黄华); 100070 北京市神经外科研究所伽玛刀中心(王宽宇)

通信作者: 王宽宇, Email: wangkuanyu916@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.007

【摘要】目的 探究脑胶质瘤的潜在预后分子标志物,并为精准治疗提供理论依据。**方法** 纳入CGGA与TCGA两个独立数据库病例,其中CGGA数据库病例325例,TCGA数据库病例636例,分析PTPN7表达水平同脑胶质瘤病理级别、IDH突变状态、4个分型亚型以及预后的关系,并通过基因本体(GO)功能富集分析探讨PTPN7在脑胶质瘤中的潜在功能。**结果** 通过CGGA与TCGA数据库的分析证实,PTPN7表达水平随胶质瘤恶性级别升高明显上调(WHO IV级最高, $P < 0.05$),在IDH野生型的胶质瘤中表达水平高于IDH突变型($P < 0.05$),且在恶性程度最高的间质型中PTPN7表达明显上调($P < 0.05$); KM生存分析证实,PTPN7可以区分患者预后,PTPN7高表达的患者预后较差($P < 0.05$); GO功能富集分析证实,PTPN7正相关的基因更多地富集在免疫反应、凋亡、黏附、增殖、蛋白水解、蛋白磷酸化、趋化性、药物反应性及血管生成等多个与脑胶质瘤恶性进展相关的功能中。**结论** PTPN7可以预测脑胶质瘤患者的恶性预后,同脑胶质瘤的恶性进展密切相关,该基因可作为未来靶向治疗的新靶点。

【关键词】 脑胶质瘤; 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型7; 分子标志物

基金项目: 国家自然科学基金项目(82003192)

Expression and clinical significance of PTPN7 in glioma Huang Hua, Wang Kuanyu

Department of Molecular Pathology, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Huang H);

Department of Gamma Knife Center, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Wang KY)

Corresponding author: Wang Kuanyu, Email: wangkuanyu916@126.com

【Abstract】 Objective To explore the potential prognostic molecular markers of glioma and provide theoretical basis for precise treatment. **Methods** In this study, two independent datasets (CGGA and TCGA) were used to analyze and verify the relationship between the expression level of Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 7 (PTPN7) and the pathological grade, IDH mutation status, subtypes and prognosis (CGGA 325 cases and TCGA 636 cases). GO analysis was used to explore the potential functions of PTPN7 in glioma. **Results** It was confirmed by CGGA and TCGA databases that the expression level of PTPN7 was significantly increased with the increase of malignant grade of glioma (highest in WHO IV, $P < 0.05$). The expression level of PTPN7 in IDH wild-type glioma was higher than that of IDH mutant, and was up-regulated in mesenchymal subtype ($P < 0.05$). KM survival analysis confirmed that PTPN7 could distinguish the prognosis of patients, and the prognosis of patients with high expression of PTPN7 was poor ($P < 0.05$). GO functional enrichment analysis confirmed that the positively related genes of PTPN7 were enriched in immune response, apoptotic process, cell adhesion, proliferation, proteolysis, protein phosphorylation, chemotaxis, response to drug, angiogenesis and other functions related to malignant progression of glioma. **Conclusions** PTPN7 can predict the malignant prognosis of glioma patients, and is related with the malignant progression of glioma. This gene can be used as a new target for future targeted therapy.

【Key words】 Brain glioma; Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 7 (PTPN7); Biomarker

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82003192)

脑胶质瘤是最常见的成人原发中枢神经系统恶性肿瘤,具有恶性程度高、进展快、易复发等特点,其中恶性程度最高的胶质母细胞瘤中位生存期仅

14.4个月^[1]。目前,临床治疗脑胶质瘤的标准化治疗方案为手术切除肿瘤辅助以放化疗,由于肿瘤异质性的原因,并且肿瘤关键基因表达差异较大,导

致患者对各种治疗的敏感性差异较大。因此,临床中迫切需要准确的分子标志物对脑胶质瘤的患者预后进行判定并据此制订个性化治疗方案。

蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型7(protein tyrosine phosphatase non-receptor type 7, PTPN7)为蛋白质酪氨酸磷酸酶家族中一员,该家族同细胞生长、分化、致癌性转化等密切相关^[2]。PTPN家族中多个成员已被证实同多种类型肿瘤的发生、发展密切相关,如PTPN1和PTPN12表达水平与食管癌的发病相关,PTPN2和PTPN12表达水平与胃腺癌发病相关,PTPN2、PTPN21和PTPN22与结直肠癌发病相关^[3]。其中PTPN7同胃腺癌、结直肠癌等肿瘤密切相关^[4],但鲜有对PTPN7同脑胶质瘤的关系进行的研究,因此本课题组着眼于此点,通过对大样本量的测序数据分析探究PTPN7在脑胶质瘤中的潜在作用,旨在为临床精准化治疗提供理论依据。

一、资料与方法

1. 数据库选择:本研究使用的数据库包括中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA, <http://cgga.org.cn/>)、癌症基因组图谱计划(TCGA, <http://cancergenome.nih.gov/>)^[5],数据及临床信息通过官方网站下载,所有RNA测序数据在使用之前均进行了标准化处理。其中CGGA数据库包含病例325例,WHO分级Ⅱ级109例,Ⅲ级72例,Ⅳ级144例,根据TCGA亚型分组,神经元型81例,前神经元型102例,经典型74例,间质型68例;TCGA数据库包含病例636例,WHO分级Ⅱ级223例,Ⅲ级245例,Ⅳ级168例,根据TCGA亚型分组,神经元型115例,前神经元型250例,经典型92例,间质型105例,未明确74例。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:KYSB2015017),患者或其家属均签署知情同意书。

2. 功能分析方法:本研究进行了基因本体(GO)功能富集分析,首先利用Pearson相关分析筛选出数据库中与PTPN7基因呈显著正相关的基因($r > 0.6$, $P < 0.05$),然后使用DAVID网站(https://cancer.sanger.ac.uk/cell_lines/)将所筛选基因进行富集分析^[6]。

3. 统计学方法:采用R 3.6.2计算软件及绘图软件进行分析,多组间比较采用方差分析,两组间比较采用 t 检验,生存分析采用Kaplan-Meier(KM)生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义^[7]。

二、结果

1. PTPN7在脑胶质瘤中的表达及与临床数据之间关系:为了分析PTPN7在脑胶质瘤中的潜在

作用,本研究团队在CGGA与TCGA数据库中分析了PTPN7表达水平与部分重要临床数据之间的关系。首先分析了PTPN7在脑胶质瘤不同病理级别中的表达水平,结果发现,随着脑胶质瘤级别的升高,PTPN7表达水平也明显上调,差异有统计学意义($F=49.73$ 、 161.20 ,均 $P < 0.01$),见图1。

异柠檬酸脱氢酶(IDH)突变为目前临床中应用较广泛的预测脑胶质瘤患者预后的指标,因此本研究组进一步分析了脑胶质瘤各级别中IDH突变状态同PTPN7表达水平之间的关系,结果发现IDH野生型中的PTPN7表达水平明显高于IDH突变型(除TCGA数据库Ⅱ级中 $P > 0.05$ 外,其余均 $P < 0.05$),见图2。

2. 不同亚型脑胶质瘤中PTPN7表达水平差异:TCGA的研究团队根据多个基因表达差异将脑胶质瘤分为4种亚型,这4种亚型具备不同的特征且预后有较大差异,因此本课题组又分析了PTPN7在4种亚型中的表达水平,结果发现PTPN7在间质型中表达水平明显上调($F=154.6$ 、 195.3 ,均 $P < 0.01$),见图3。间质型为4个分型中预后较差的一种类型。

3. PTPN7表达水平与胶质母细胞瘤患者预后的关系:本课题组在CGGA与TCGA数据库中的胶质母细胞瘤病例中进行了KM生存分析。结果显示,在两个数据库中,PTPN7高表达的患者预后较差,PTPN7低表达的患者预后较好,差异有统计学意义。见图4。

4. PTPN7的生物功能分析:GO功能富集分析结果显示,与PTPN7表达水平呈正相关的基因更多地富集在免疫反应、凋亡、黏附、增殖、蛋白水解、蛋白磷酸化、趋化性、药物反应性及血管生成等多个与脑胶质瘤恶性进展相关的功能中。见图5。

讨论 脑胶质瘤是成人中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,其中恶性程度最高的WHO Ⅳ级胶质母细胞瘤的中位生存期仅14.4个月^[1,8]。传统意义上的胶质瘤病理分级主要是依靠组织形态学进行区分,但是对于同一病理级别的患者预后往往也有较大差异,其关键原因可能与部分基因表达差异相关。因此,认识胶质瘤发生、发展过程中的基因变化在胶质瘤的研究中极为重要,并且可以为针对不同分子靶点采取个体化靶向治疗提供理论依据与指导。

PTPN7是蛋白质酪氨酸磷酸酶家族中的一员,其非催化性N末端可以与丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)相互作用,并抑制MAPK活性;此外,PTPN7参与T细胞抗原受体(TCR)信号的调节,该信号被认

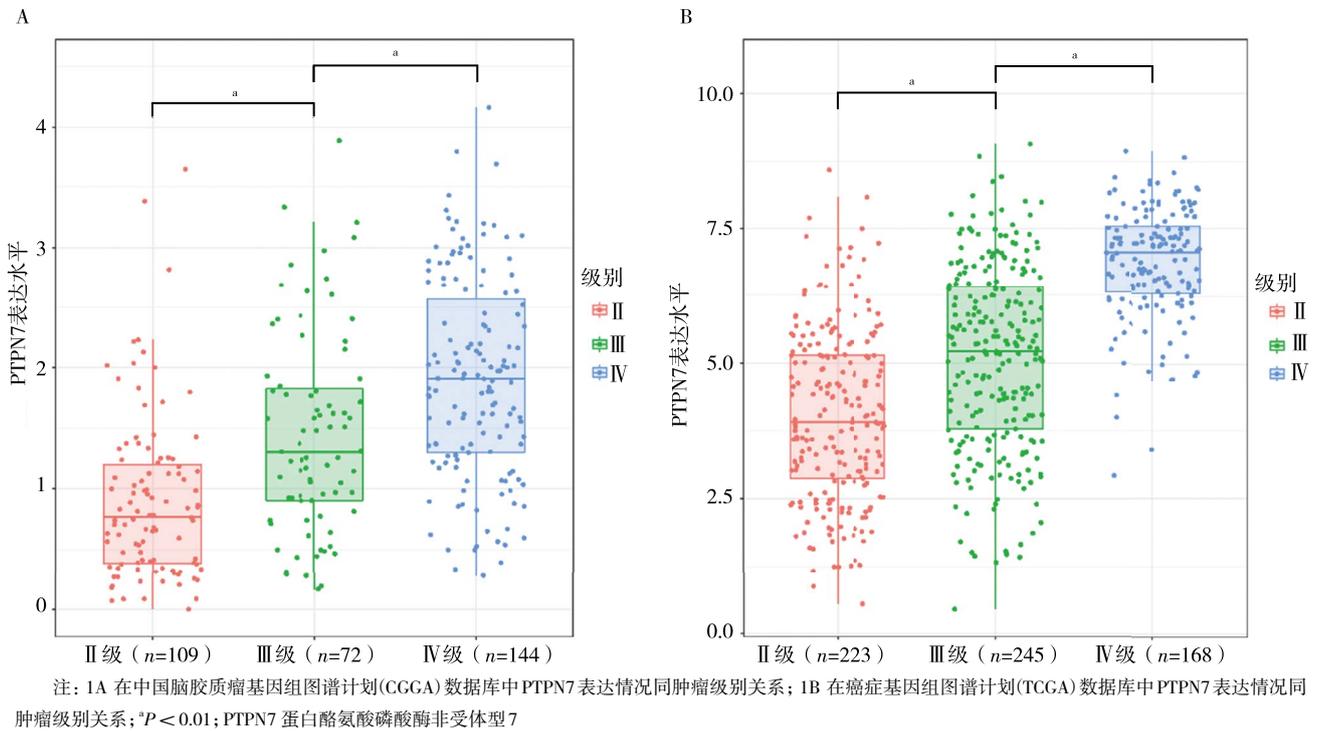


图1 PTPN7表达情况同脑胶质瘤级别关系

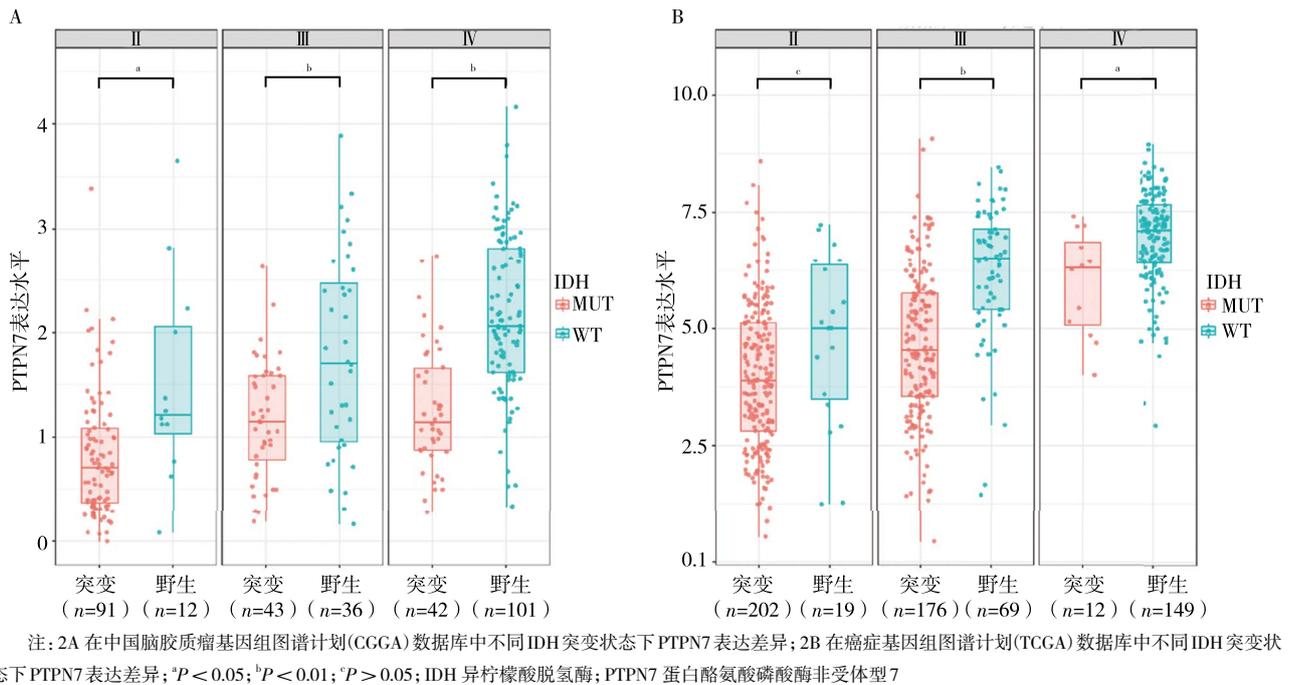
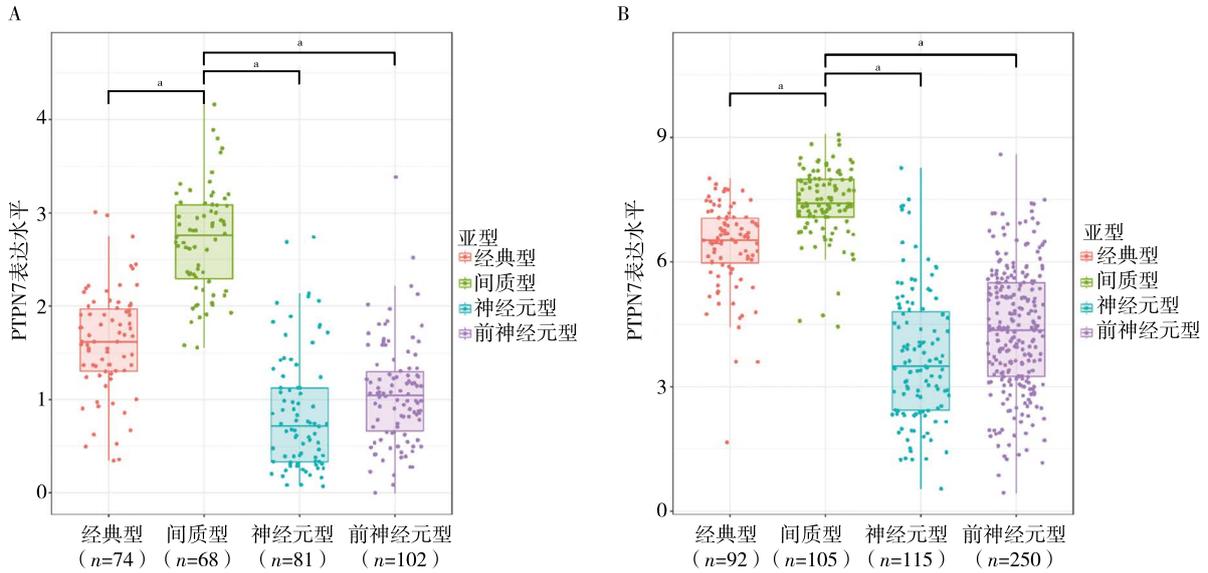


图2 不同IDH突变状态下PTPN7表达差异

为通过使与MAPK途径相关的分子脱磷酸起作用^[9]。研究表明,PTPN7与多种肿瘤的恶性进展密切相关,其在三阴乳腺癌中通过激活Wnt/ β -catenin通路促进肿瘤转移^[10];在造血系统肿瘤中PTPN7特异地靶向ERK2并且在急性髓系白血病中高度表达^[11];在多种消化系统肿瘤中,PTPN7同肿瘤病理级别或

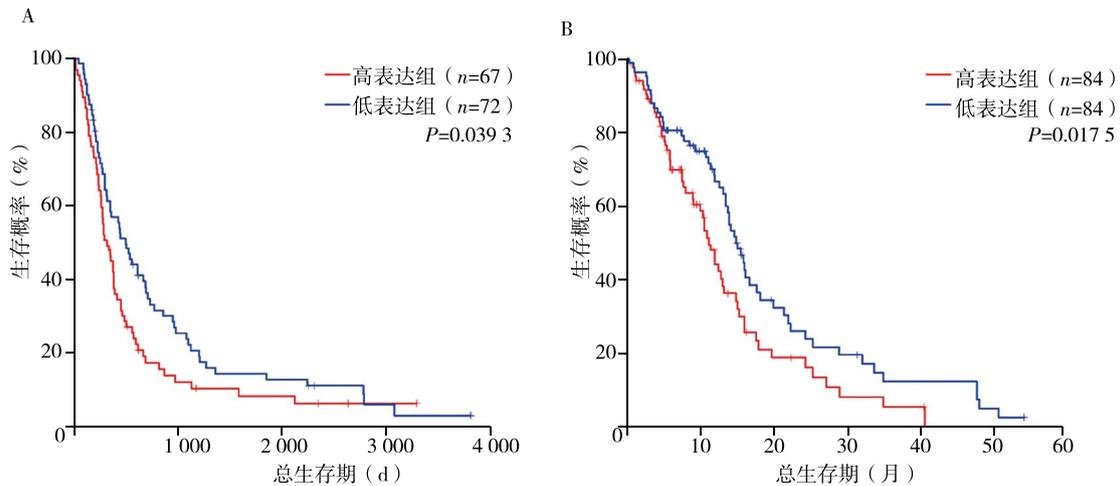
预后密切相关^[3]。然而,在中枢神经系统肿瘤尤其是脑胶质瘤中鲜有相关研究报道。

本课题组通过分析PTPN7的表达水平同脑胶质瘤不同病理级别之间的关系发现,随着肿瘤病理级别的升高,PTPN7的表达水平显著上调,说明PTPN7可能在脑胶质瘤的恶性进展过程中发挥重要



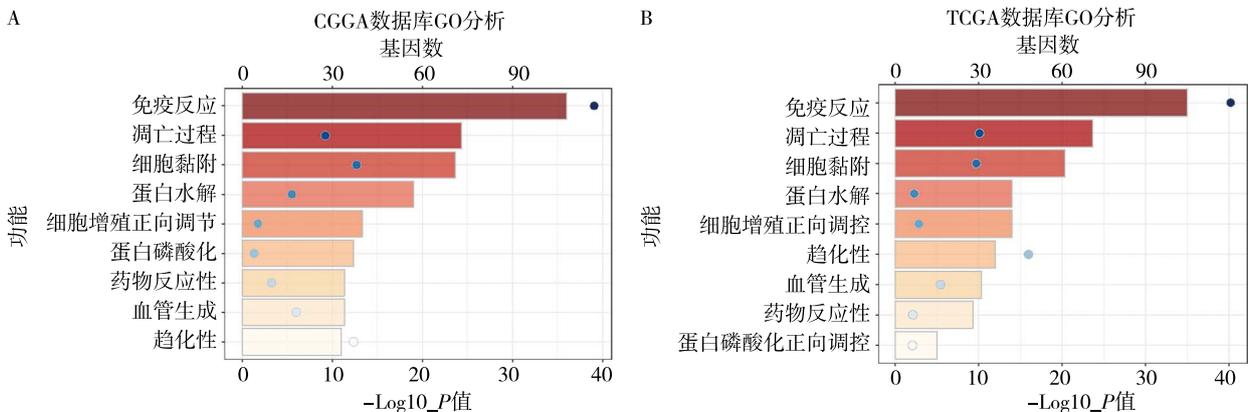
注：3A 在中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)数据库中PTPN7表达情况同胶质瘤亚型的关系；3B 在癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库中PTPN7表达情况同胶质瘤亚型的关系；* $P < 0.01$ ；PTPN7 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型7

图3 PTPN7表达情况同胶质瘤亚型的关系



注：4A 中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)数据库中胶质母细胞瘤中KM生存分析；4B 癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库中胶质母细胞瘤中KM生存分析；PTPN7 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型7

图4 胶质母细胞瘤患者不同PTPN7表达水平的KM生存分析曲线



注：5A 在中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)数据库中对PTPN7的显著正相关基因进行GO功能富集分析；5B 在癌症基因组图谱计划(TCGA)数据库中对PTPN7的显著正相关基因进行GO功能富集分析；PTPN7 蛋白酪氨酸磷酸酶非受体型7

图5 GO功能富集分析

作用。此外,考虑到IDH突变状态在脑胶质瘤预后预测中的重要作用^[12],本课题组又进一步分析了不同IDH突变状态下PTPN7的表达水平变化,结果发现PTPN7表达水平在IDH野生型中明显高于IDH突变型,差异有统计学意义,考虑到IDH野生型的脑胶质瘤患者预后较差,该结果同PTPN7表达上调预示患者预后较差相吻合。

Verhaak等^[13]于2010年使用癌症基因组图谱(TCGA)获得的数据将胶质母细胞瘤分为间质型、经典型、神经元型和前神经元型4种亚型,这4种亚型分别具有各自的特征,每个特征都由特定基因的差异表征。本课题组分析了PTPN7在脑胶质瘤4种亚型之中的表达水平,结果发现在间质型亚型中PTPN7表达水平明显上调。间质型亚型为4种亚型之中恶性程度较高的一种,这一结果也符合PTPN7参与了脑胶质瘤恶性进展这一推断,同时也说明PTPN7可以作为预测间质型亚型的一个新的预测因子。

通过两个数据库的分析,本课题组又进一步验证了PTPN7表达水平对于脑胶质瘤预后的预测作用。在胶质母细胞瘤样本中,通过KM生存分析发现,PTPN7高表达的患者预后较差,而低表达的患者预后较好,此结果证实了PTPN7对于胶质母细胞瘤患者生存期的预测作用,同时证明了PTPN7在脑胶质瘤发生、发展中起到致癌基因的作用,可以作为一个潜在的脑胶质瘤预后预测因子。

通过生物功能分析,进一步验证了PTPN7在胶质瘤中起到促进肿瘤进展的作用。本课题组筛选出同PTPN7表达水平呈显著正相关的基因,通过GO功能富集分析,发现这些基因较多地富集在增殖、凋亡、黏附、血管生成等与肿瘤恶性进展密切相关的功能中,预示着PTPN7可以促进脑胶质瘤的恶性进展;同时PTPN7的正相关基因还富集在免疫反应等免疫相关功能中,说明PTPN7可能通过影响免疫抑制导致肿瘤的恶性进展;PTPN7还与蛋白水解、蛋白磷酸化等功能显著相关,说明PTPN7可能在调节蛋白质磷酸化激活及蛋白降解等过程中发挥重要作用。此外,PTPN7与趋化性、药物反应性等也具有显著相关性,说明PTPN7可能会影响胶质瘤化疗的敏感性,进而影响患者预后。

综上所述,推测PTPN7在脑胶质瘤恶性进展中发挥重要作用,并可以预测患者的预后水平,该过程的原因可能与免疫反应、凋亡、黏附、增殖、蛋白水解、蛋白磷酸化、趋化性、药物反应性及血管生成等密切相关,但其具体机制尚需要进一步的研究证实。这一结论为研究脑胶质瘤的潜在靶点提供了重要理论依据。

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 课题设计、数据整理、文章修订为王宽宇,数据分析、图表绘制、文章撰写为黄华

参 考 文 献

- [1] Jiang T, Mao Y, Ma W, et al. CCGG 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.
- [2] Inamdar VV, Reddy H, Dangelmaier C, et al. The protein tyrosine phosphatase PTPN7 is a negative regulator of ERK activation and thromboxane generation in platelets[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(33): 12547-12554. DOI: 10.1074/jbc.RA119.007735.
- [3] Chen J, Zhao X, Yuan Y, et al. The expression patterns and the diagnostic/prognostic roles of PTPN family members in digestive tract cancers[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 238. DOI: 10.1186/s12935-020-01315-7.
- [4] Liu GW, Qin ZM, Shen QH. An ensemble method integrated with miRNA expression data for predicting miRNA targets in stomach adenocarcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 20(4): 617-625. DOI: 10.3233/CBM-170595.
- [5] Huang R, Li G, Wang Z, et al. Identification of an ATP metabolism-related signature associated with prognosis and immune microenvironment in gliomas[J]. *Cancer Sci*, 2020, 117(7): 2325-2335. DOI: 10.1111/cas.14484.
- [6] Liu HJ, Hu HM, Li GZ, et al. Ferroptosis-related gene signature predicts glioma cell death and glioma patient progression[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 538. DOI: 10.3389/fcell.2020.00538.
- [7] Wang KY, Huang RY, Tong XZ, et al. Molecular and clinical characterization of TMEM71 expression at the transcriptional level in glioma[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(9): 965-975. DOI: 10.1111/cns.13137.
- [8] 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.
- [9] Mustelin T, Tautz L, Page R. Structure of the hematopoietic tyrosine phosphatase (HePTP) catalytic domain: structure of a KIM phosphatase with phosphate bound at the active site[J]. *J Mol Biol*, 2005, 354(1): 150-163. DOI: 10.1016/j.jmb.2005.09.049.
- [10] Yu L, Wang C, Pan F, et al. HePTP promotes migration and invasion in triple-negative breast cancer cells via activation of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109361. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109361.
- [11] Pettiford SM, Herbst R. The MAP-kinase ERK2 is a specific substrate of the protein tyrosine phosphatase HePTP[J]. *Oncogene*, 2000, 19(7): 858-869. DOI: 10.1038/sj.onc.1203408.
- [12] Turkalp Z, Karamchandani J, Das S. IDH mutation in glioma: new insights and promises for the future[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(10): 1319-1325. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1205.
- [13] Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 98-110. DOI: 10.1016/j.ccr.2009.12.020.

(收稿日期: 2020-11-04)

(本文编辑: 赵金鑫)