

## 阿尔茨海默病相关分子标志物 APP 和 MAPT 在人脑胶质瘤中的表达及临床意义

黄国是 于震维

100070 北京市神经外科研究所分子病理室(黄国是), 病理生理室(于震维)

通信作者: 于震维, Email: jasonyzw@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.12.003

**【摘要】目的** 研究阿尔茨海默病(AD)相关分子标志物APP和MAPT在人脑胶质瘤中的表达水平, 及作为脑胶质瘤潜在预后判断标志物和干预靶点的意义。**方法** 纳入中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA)和癌症基因组图谱计划(TCGA)2个数据库中的325个和609个II~IV级胶质瘤患者, 收集患者的WHO病理分级、原发或继发状态、IDH突变状态、1p/19q杂合缺失状态、生存期等数据以及APP和MAPT 2种基因的表达水平。对基因表达水平进行标准化处理后, 比较2种基因在各级别胶质瘤、IDH突变/野生型、1p/19q杂合缺失/野生型中的表达差异。采用Kaplan-Meier(K-M)生存曲线分析2种基因水平与原发、继发胶质瘤预后的关系, 并采用Log-rank进行比较。在CGGA和TCGA数据库中筛选与MAPT表达水平相关的基因列表, 采用基因本体论(GO)功能富集分析MAPT影响胶质瘤预后的分子机制。**结果** 在CGGA和TCGA数据库中, II、III、IV级胶质瘤患者之间的MAPT表达水平两两比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。在TCGA数据库中, 仅III、IV级胶质瘤患者之间的APP表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。在CGGA和TCGA数据库中, II~IV级胶质瘤IDH突变型患者的MAPT表达水平均高于IDH野生型患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$ ); 在TCGA数据库中, IV级胶质瘤IDH突变型APP表达水平高于野生型患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在TCGA数据库中, APP在II、III级胶质瘤以及MAPT在III级胶质瘤患者1p/19q杂合缺失和野生型之间的表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ ); 在CGGA数据库中, IV级胶质瘤1p/19q杂合缺失和野生型患者之间的MAPT表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。K-M生存曲线分析显示, MAPT基因能够有效判断原发性胶质瘤患者的预后, MAPT表达水平较高的患者预后较好( $P < 0.001$ )。GO功能富集分析显示, MAPT表达水平与胶质瘤的肌动蛋白细胞骨架组装、微管蛋白细胞骨架组装、Wnt通路、神经系统发育、以DNA为模板的转录调控、RNA聚合酶II启动子转录调控呈正相关, 与细胞迁移、细胞黏附、血管生成、细胞分裂、细胞增殖等呈负相关。细胞模型验证发现, MAPT过表达能够抑制胶质瘤细胞的迁移和侵袭能力。**结论** MAPT表达水平可以预测原发性胶质瘤患者的预后, 且MAPT与胶质瘤恶性程度存在相关性, 是胶质瘤研究和治疗的潜在靶点。

**【关键词】** 神经胶质瘤; 阿尔茨海默病; 生存期; APP; MAPT

**The expression and clinical significance of Alzheimer disease related biomarkers APP and MAPT in human gliomas** Huang Guoshi, Yu Zhenwei

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

Department of Pathophysiology, Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Yu ZW)

Corresponding author: Yu Zhenwei, Email: jasonyzw@163.com

**【Abstract】Objective** To determine the expression of APP and MAPT, two Alzheimer disease related biomarkers in gliomas, and to develop glioma prognosis predicting factors and therapeutic targets.

**Methods** The WHO pathological grade, primary or secondary status, IDH mutation status, 1p/19q heterozygous deletion status, survival period and other data of 325 and 609 patients with grade II to IV glioma included in the two databases of the China Glioma Genome Atlas (CGGA) and the Cancer Genome Atlas (TCGA), as well as the expression level of APP and MAPT genes. After the gene expression level was standardized, the

expression differences of the two genes in glioma, IDH mutation/wild-type, 1p/19q heterozygous deletion/wild-type were compared. Kaplan Meier (K-M) survival curve was used to analyze the relationship between APP and MAPT gene levels and the prognosis of primary and secondary glioma, and Log-rank was used for comparison. The list of genes related to MAPT expression level in CGGA and TCGA databases were screened. The molecular mechanism of MAPT affecting the prognosis of glioma was analyzed by gene ontology (GO) function enrichment. **Results** In CGGA and TCGA databases, the expression level of MAPT in grade II to IV glioma patients was statistically significant ( $P < 0.01$ ); There was significant difference between two groups in each database (all  $P < 0.01$ ). In TCGA database, there was a statistically significant difference in APP expression level between patients with grade III and IV glioma ( $P < 0.01$ ). In CGGA and TCGA databases, the expression level of MAPT in IDH mutant patients with grade II to IV glioma was higher than that in IDH wild-type patients, and the difference was statistically significant ( $P < 0.01$ ). In TCGA database, there was a statistically significant difference in APP expression between IDH mutant and wild-type patients with grade IV glioma ( $P < 0.01$ ). In TCGA database, the expression level of APP in grade II and III glioma and MAPT between 1p/19q loss of heterozygosity and wild-type in grade III glioma patients were statistically significant ( $P < 0.001$ ). In CGGA database, there was a statistically significant difference in MAPT expression between 1p/19q loss of heterozygosity and wild-type patients with grade IV glioma ( $P < 0.001$ ). K-M survival curve analysis showed that MAPT gene could effectively judge the prognosis of patients with primary glioma, and patients with higher MAPT expression had better prognosis ( $P < 0.001$ ). GO function enrichment analysis showed that MAPT expression level was positively correlated with actin cytoskeleton assembly, tubulin cytoskeleton assembly, Wnt pathway, nervous system development, DNA based transcriptional regulation, RNA polymerase II promoter transcriptional regulation of glioma, and negatively correlated with cell migration, cell adhesion, angiogenesis, cell division, cell proliferation, etc. Cell model validation found that overexpression of MAPT could inhibit the migration and invasion of glioma cells. **Conclusions** The expression level of MAPT can predict the prognosis of patients with primary glioma, and there is a correlation between MAPT and the malignant degree of glioma, which is a potential target for glioma research and treatment.

**【Key words】** Glioma; Alzheimer disease; Survival time; APP; MAPT

AD是常见的神经退行性疾病,典型症状包括认知障碍、人格改变、学习和记忆障碍等,是目前造成痴呆的主要病因。在我国60岁以上人群中,AD的综合患病率为4%,患病率随年龄逐渐升高,85岁以上人群的患病率高达35%<sup>[1-2]</sup>。目前,已有多项研究报道AD与癌症的相关性。Ma等<sup>[3]</sup>于2014年发表的文章显示,有癌症病史人群的AD患病风险下降37%,同时AD患者的癌症患病风险下降42%。Ospina-Romero等<sup>[4]</sup>于2020年发表的Meta分析也证实,在控制了各种偏倚的情况下,有癌症病史人群的AD患病风险下降11%。虽然癌症与AD患病风险呈负相关已被证实,但其中的分子机制尚不清楚。

目前,关于AD的发病机制存在多种学说,但少有明确假说能够解释AD的全部病理和认知改变。AD的2种典型病理特征是 $\beta$ 淀粉样蛋白( $\beta$  amyloid, A $\beta$ )沉积所形成的老年斑以及由过度磷酸化的tau蛋白构成的神经元纤维缠结<sup>[5]</sup>。脑胶质瘤作为成人中枢神经系统常见的恶性肿瘤,具有易复发、进展迅速等特征。其中IV级胶质瘤——胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)占原发性脑恶性肿瘤的45.6%,5年生存期低于5%,而65岁以上患者的5年生存期仅有2%<sup>[6]</sup>。5%~10%的GBM患者具有异柠檬酸脱氢酶(IDH)1突变,年轻患者更多见,且预后

相对较好<sup>[7]</sup>。

A $\beta$ 和tau蛋白的相关研究主要集中于AD和其他痴呆类疾病,tau蛋白属于微管相关蛋白家族,具有稳定和促进微管组装的功能,在乳腺癌、胃癌、前列腺癌的研究中均发现了tau蛋白的异常表达<sup>[8-9]</sup>。此外,在肉瘤、神经母细胞瘤、非小细胞肺癌中均发现tau蛋白与肿瘤细胞的侵袭性相关<sup>[10-13]</sup>。一项研究发现,tau蛋白影响了GBM的迁移及细胞活性<sup>[14]</sup>。近年来,Zayas-Santiago等<sup>[15]</sup>和Kucheryavykh等<sup>[16]</sup>各自所在的课题组发现,A $\beta$ 聚集体存在于胶质瘤组织中,但相关的分子机制尚不清楚。鉴于AD与多种肿瘤的患病风险呈负相关趋势,本研究以此为关键点,通过胶质瘤大样本量的RNA测序,研究A $\beta$ 和tau蛋白的mRNA在脑胶质瘤中的表达情况和作用,评价APP和MAPT 2种基因水平与原发、继发胶质瘤预后的关系,为胶质瘤的治疗和预后判断提供潜在的分子标志物。

## 一、资料与方法

1. 资料来源:本研究采用的数据库包括中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)和癌症基因组图谱计划(the Cancer Genome Atlas, TCGA),数据均经过了标准化处理。CGGA数据库中共包含325例胶质瘤患者,其中

WHO I、II级胶质瘤109例, III级胶质瘤72例, IV级胶质瘤(GBM)144例。根据分子病理分型, CGGA数据库中包含102例前神经元型, 81例神经元型, 74例经典型和68例间质型胶质瘤, 其中96例前神经元型, 77例神经元型, 73例经典型和67例间质型胶质瘤有生存期数据。CGGA数据库中携带IDH1突变患者175例, 野生型149例, 1例未报道。TCGA数据库包括646例胶质瘤, 其中WHO II级胶质瘤233例, III级胶质瘤245例, IV级胶质瘤(GBM)168例。TCGA数据库中IDH1突变患者390例, 野生型237例, 其余未报道。参与研究的全部患者或其家属均已签署知情同意书。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院医学伦理委员会审批(KY2014-002-02)。

2. 研究方法: (1)从CGGA和TCGA数据库中抽取不同类型胶质瘤患者的APP和MAPT表达水平数据并比较。①比较WHO I~IV级胶质瘤患者的APP及MAPT表达水平。②IDH1突变与胶质瘤的预后密切相关, 是临床上常用和研究较多的预后判断指标。因此, 比较IDH1突变型和IDH1野生型胶质瘤患者的APP、MAPT表达水平。③1p/19q杂合缺失型胶质瘤患者通常对化疗药物敏感, 生存期延长, 是IDH突变以外的另一个胶质瘤主要预后判断指标。因此, 比较1p/19q杂合缺失型和1p/19q杂合野生型患者的APP和MAPT表达水平。因为TCGA数据库中的WHO IV级胶质瘤患者无1p/19q杂合缺失型, 所以仅分析TCGA数据库中WHO II、III级胶质瘤患者的数据。(2)APP、MAPT不同表达水平及不同病理类型胶质瘤患者的生存情况。(3)基因本体论(gene ontology, GO)功能富集分析。采用Pearson相关分析筛选出数据库中与MAPT基因呈正(负)相关的基因( $r \geq 0.5$ 或 $r \leq -0.5$ ,  $P < 0.05$ ), 然后使用DAVID网站([https://cancer.sanger.ac.uk/cell\\_lines/](https://cancer.sanger.ac.uk/cell_lines/))将所筛选基因进行GO功能富集分析。

3. 实验材料: 本研究采用的U251细胞株由中国科学院上海细胞库提供, 使用含10%胎牛血清的高糖DMEM培养基培养于37℃、5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中。细胞转染使用jet PRIME转染试剂和pCMV-Tag2B-MAPT及空载质粒, 转染24 h后进行后续实验。

4. 细胞划痕实验: 转染24 h且细胞融合度高于80%时, 使用灭菌的200 μl吸头在细胞培养板中部划出1条适宜宽度的划痕, 并在划痕后的0、40 h对同一位置进行观察和拍照, 划痕愈合越快表示细胞迁移能力越强。

5. Transwell细胞迁移实验: 在细胞转染24 h后, 将细胞消化、重悬并计数。预先在Transwell上室(康

宁, CAT 3422)铺上50 μl用无血清高糖DMEM培养基1:4稀释的Matrigel基底胶(康宁, CAT 356234)。随后在上室中加入包含 $5 \times 10^4$ 个用无血清高糖DMEM培养基重悬的细胞悬液, 下室加入600 μl含10%胎牛血清的高糖DMEM培养基, 并于培养箱中静置24 h。24 h后取出小室, 使用甲醇固定10 min, 随后使用0.1%结晶紫甲醇溶液染色15 min, 使用磷酸盐缓冲液(PBS)清洗2次, 接着使用棉签将上室内侧的细胞及多余PBS擦掉。将小室放回24孔板中, 在显微镜下观察上室膜下侧的细胞密度, 随机取5个视野计数。

6. 统计学方法: 采用Image J、GraphPad Prism 8或R 3.62软件对数据进行绘制和分析。计数资料用频数、百分数(%)表示; 正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间比较采用独立样本 $t$ 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 应用SNK法即 $q$ 检验进行事后检验。采用Kaplan-Meier(K-M)生存曲线分析APP和MAPT 2个基因水平与原发、继发胶质瘤预后的关系, 并采用Log-rank检验进行比较。双侧检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. APP和MAPT的mRNA在各级别胶质瘤患者中的表达水平比较: 在CGGA和TCGA数据库中, II、III、IV级胶质瘤患者的MAPT表达水平两两比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。在CGGA数据库中, II、III、IV级胶质瘤患者的APP表达水平两两比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。TCGA数据库的数据显示, III级与IV级胶质瘤患者的APP表达水平比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图1。

2. APP和MAPT在WHO II~IV级胶质瘤IDH突变型和野生型患者中的表达水平比较: 在CGGA数据库中, II~IV级胶质瘤患者中IDH突变型和野生型之间的APP表达水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在TCGA数据库中, IV级胶质瘤中IDH突变型患者的APP表达水平低于IDH野生型, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。根据CGGA或TCGA数据库的数据, II~IV级胶质瘤中IDH突变型患者的MAPT表达水平均高于IDH野生型, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图2。

3. APP和MAPT在II~IV级胶质瘤1p/19q杂合缺失和野生型患者中的表达水平比较: 结果显示, CGGA数据库中II~IV级胶质瘤1p/19q杂合缺失型与野生型患者之间的APP表达水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。IV级胶质瘤1p/19q杂合缺失型患者的MAPT表达水平高于1p/19q野生型, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 而在II、III级胶质瘤中比

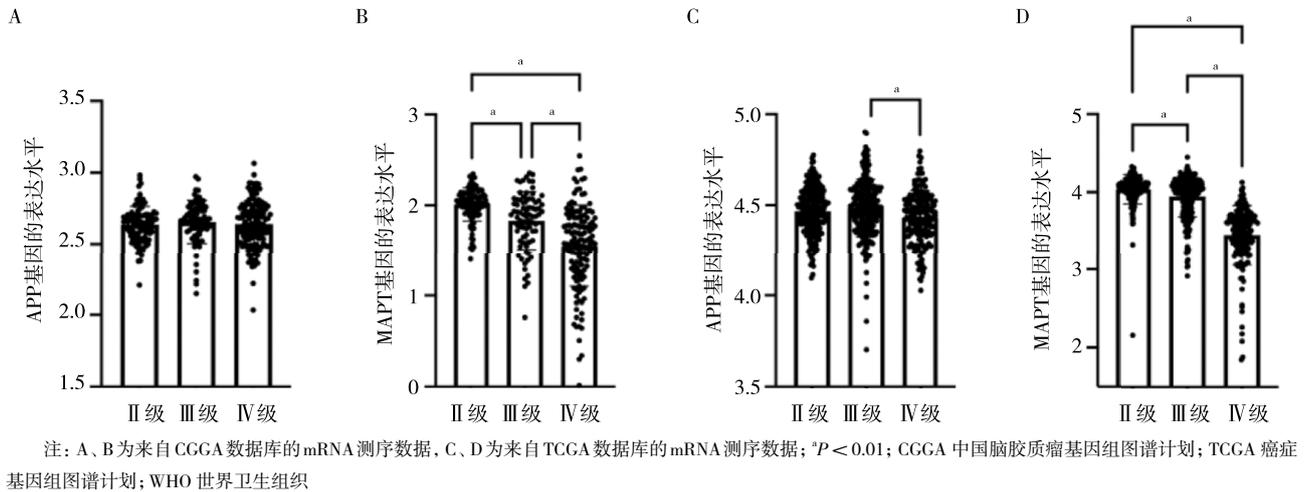


图1 CGGA、TCGA数据库中WHO II~IV级胶质瘤患者APP和MAPT的表达水平比较

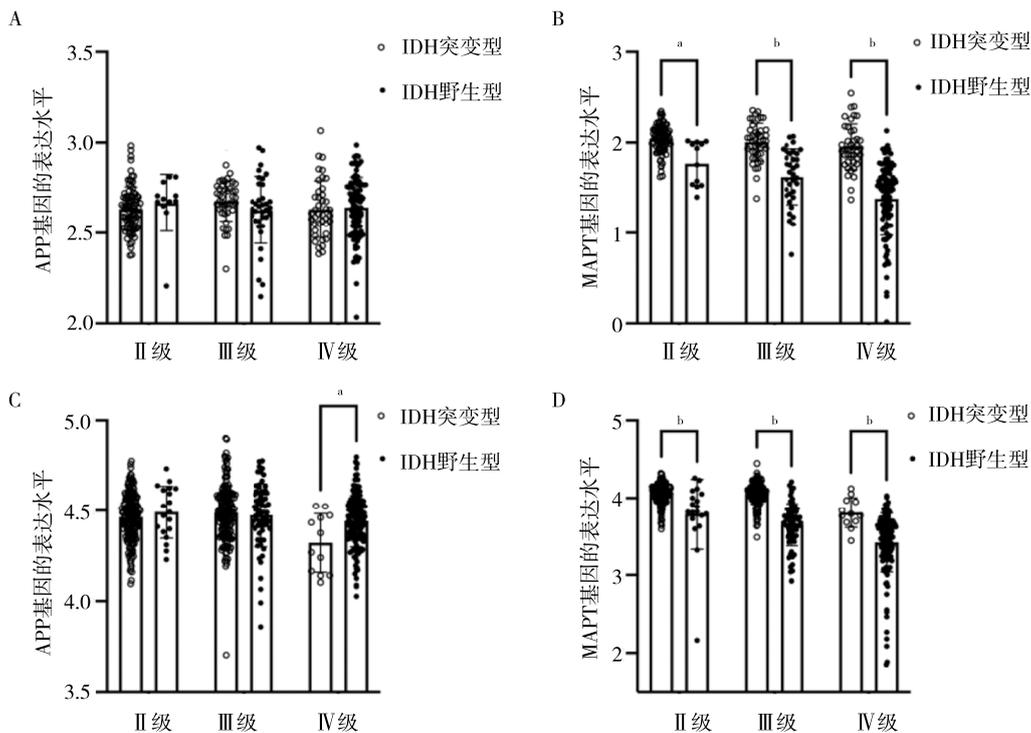


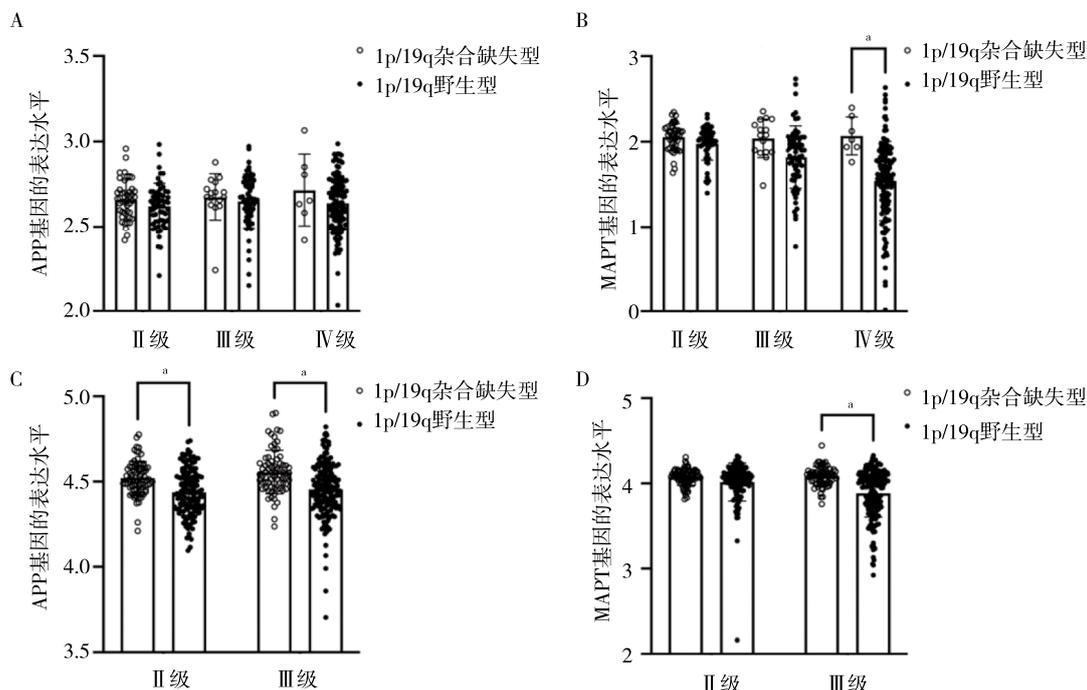
图2 CGGA、TCGA数据库中WHO II~IV级胶质瘤IDH突变型和野生型患者的APP和MAPT表达水平比较

较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在TCGA数据库中，II、III级胶质瘤1p/19q杂合缺失型患者的APP表达水平高于1p/19q野生型，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )；III级胶质瘤中1p/19q杂合缺失型患者的MAPT表达水平高于1p/19q野生型，差异有统计学意义( $P < 0.01$ )，而在II级胶质瘤患者中差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图3。

4. APP及MAPT不同表达水平的原发或继发胶质瘤患者的K-M生存曲线分析：在CGGA和TCGA数

据库中，原发性胶质瘤MAPT高表达水平患者的生存率高于低表达水平患者，差异有统计学意义( $P < 0.001$ )；而APP不同表达水平患者的生存率比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在2个数据库中，APP、MAPT不同表达水平的继发胶质瘤患者的生存率比较，差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图4。

5. 不同病理类型胶质瘤患者在APP、MAPT不同表达水平下的K-M生存曲线分析：对不同病理类型(前神经元型、神经元型、经典型和间质型)的胶质瘤



注: A、B为来自CGGA数据库的mRNA测序数据, C、D为来自TCGA数据库的mRNA测序数据; \* $P < 0.01$ ; CGGA 中国脑胶质瘤基因组谱计划; TCGA 癌症基因组谱计划; WHO 世界卫生组织

图3 CGGA、TCGA数据库中II~IV级胶质瘤1p/19q杂合缺失或野生型患者的APP和MAPT表达水平比较

患者进行分层生存分析。结果显示, MAPT高表达的前神经元型和神经元型胶质瘤患者生存率高于低表达患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。APP高表达的前神经元型胶质瘤患者的生存率高于低表达患者, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而其他3类亚型的胶质瘤患者的生存率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图5。

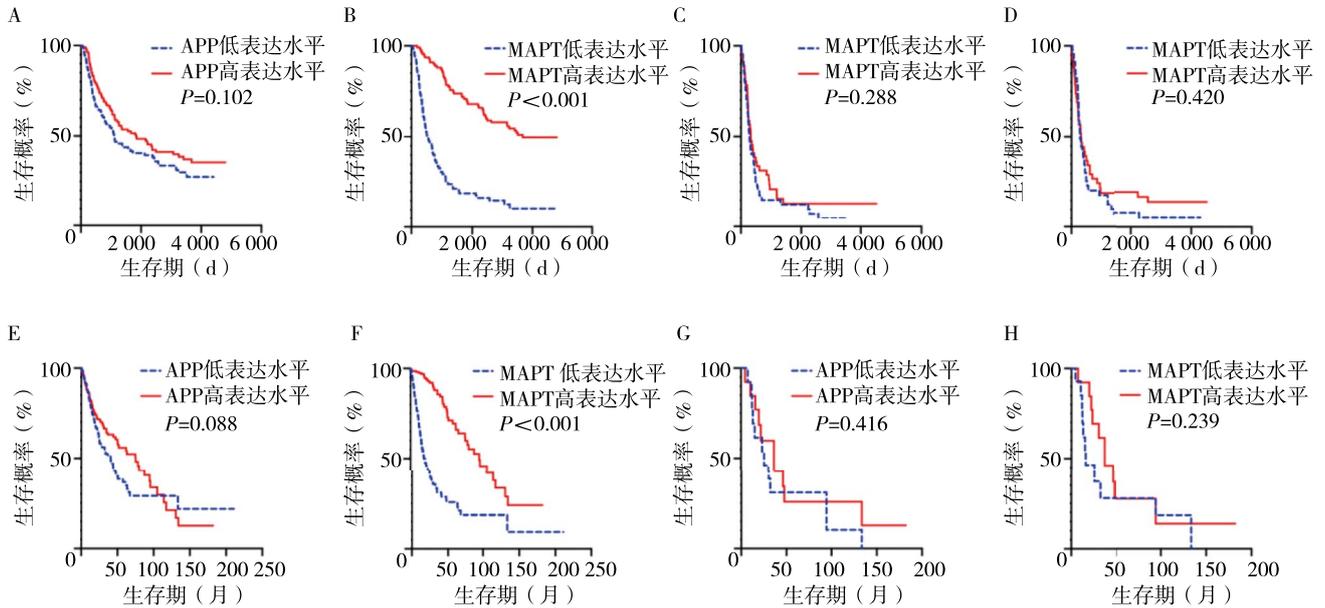
6. 与MAPT表达水平相关基因的GO功能富集分析: Pearson相关分析显示, CGGA数据库中与MAPT表达呈正相关的基因有677个( $r \geq 0.5, P < 0.05$ ), 呈负相关的基因有656个( $r \leq -0.5, P < 0.05$ ); TCGA数据库中与MAPT表达呈正相关的基因有1608个( $r \geq 0.5, P < 0.05$ ), 呈负相关的基因有1847个( $r \leq -0.5, P < 0.05$ )。GO功能富集分析结果显示, CGGA数据库中与MAPT表达呈正相关的生物学功能包括肌动蛋白细胞骨架组装、微管蛋白细胞骨架组装、Wnt通路、神经系统发育、以DNA为模板的转录调控、RNA聚合酶II启动子转录调控, 与MAPT表达呈负相关的生物学功能包括细胞迁移、血管生成、细胞黏附; TCGA数据库中与MAPT表达呈正相关的生物学功能包括肌动蛋白细胞骨架组装、微管蛋白细胞骨架组装、Wnt通路、神经系统发育、RNA聚合酶II启动子转录调控, 与MAPT表达呈负相关的生物学功能包括细胞迁移、血管生成、细胞分裂、

细胞增殖、细胞黏附。见图6。

7. MAPT过表达对U251细胞迁移和侵袭的影响: 在胶质瘤细胞系U251中验证MAPT对胶质瘤细胞迁移和侵袭的影响, 通过划痕实验和Transwell细胞迁移实验发现, 在U251细胞中MAPT过表达能降低胶质瘤的迁移和侵袭能力, 见图7。

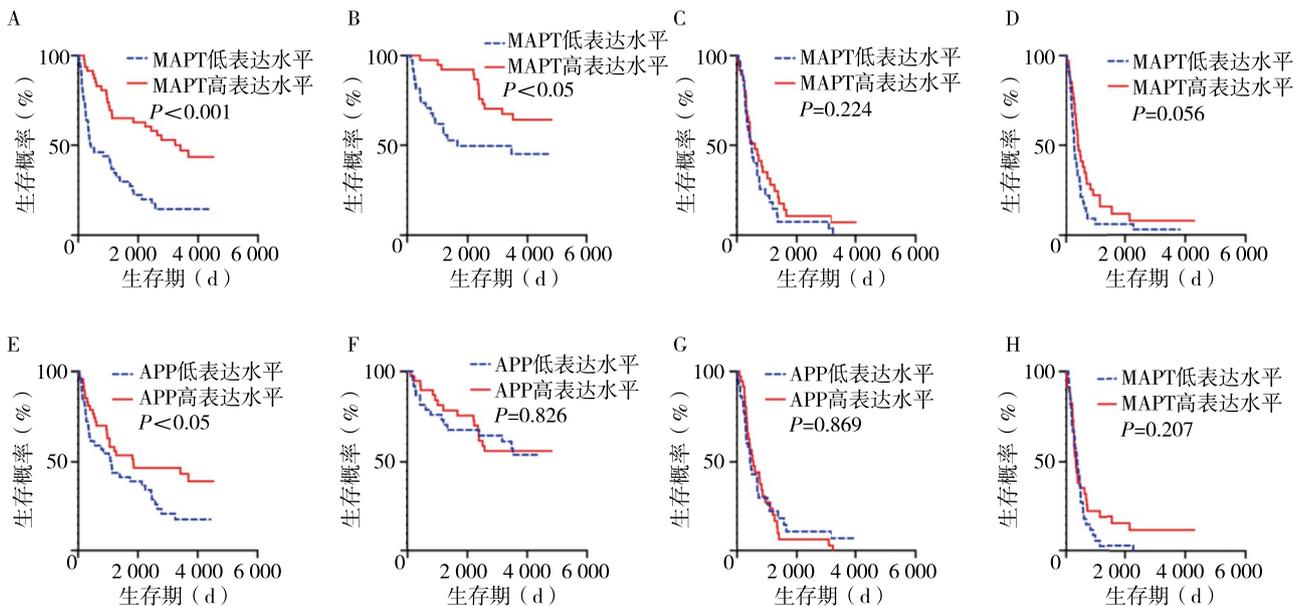
讨论 APP和MAPT基因分别编码A $\beta$ 和tau蛋白, 作为AD中枢神经系统病理改变的关键蛋白, 其是老年斑和神经元纤维缠结的主要成分。tau蛋白在微管组装和稳定性方面具有重要作用, 可能与神经元的极性和轴突形成相关。近年来, 人们发现tau蛋白(MAPT)与乳腺癌、GBM、肾透明细胞癌、肺癌等疾病的良好预后呈正相关, 然而在结肠癌、头颈部肿瘤中, MAPT高表达却与较差预后相关<sup>[17]</sup>。此外, 人们在胶质瘤组织中发现了A $\beta$ 的沉积<sup>[15-16]</sup>。

胶质瘤作为成人中枢神经系统最常见的恶性肿瘤, 具有浸润性生长、复发率高、预后较差的特点。IDH突变以及1p/19q杂合缺失是临床中最常用的2个与胶质瘤预后密切相关的分子标志物。考虑到AD与多种肿瘤的发病率呈负相关, 研究APP与MAPT基因表达水平与胶质瘤病理级别、IDH突变和1p/19q杂合缺失的相关性有助于深入理解胶质瘤发生、发展中所涉及的基因及分子改变, 提供新的预后判断标志物和干预靶点。



注: A、B为CGGA数据库中不同APP、MAPT表达水平原发性胶质瘤患者的K-M生存曲线; C、D为CGGA数据库中不同APP、MAPT表达水平继发性胶质瘤患者的K-M生存曲线; E、F为TCGA数据库中不同APP、MAPT表达水平原发性胶质瘤患者的K-M生存曲线; G、H为TCGA数据库中不同APP、MAPT表达水平继发性胶质瘤患者的K-M生存曲线; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱计划; K-M Kaplan-Meier

图4 CGGA、TCGA数据库中APP及MAPT表达水平不同的原发性或继发性胶质瘤患者的K-M生存曲线

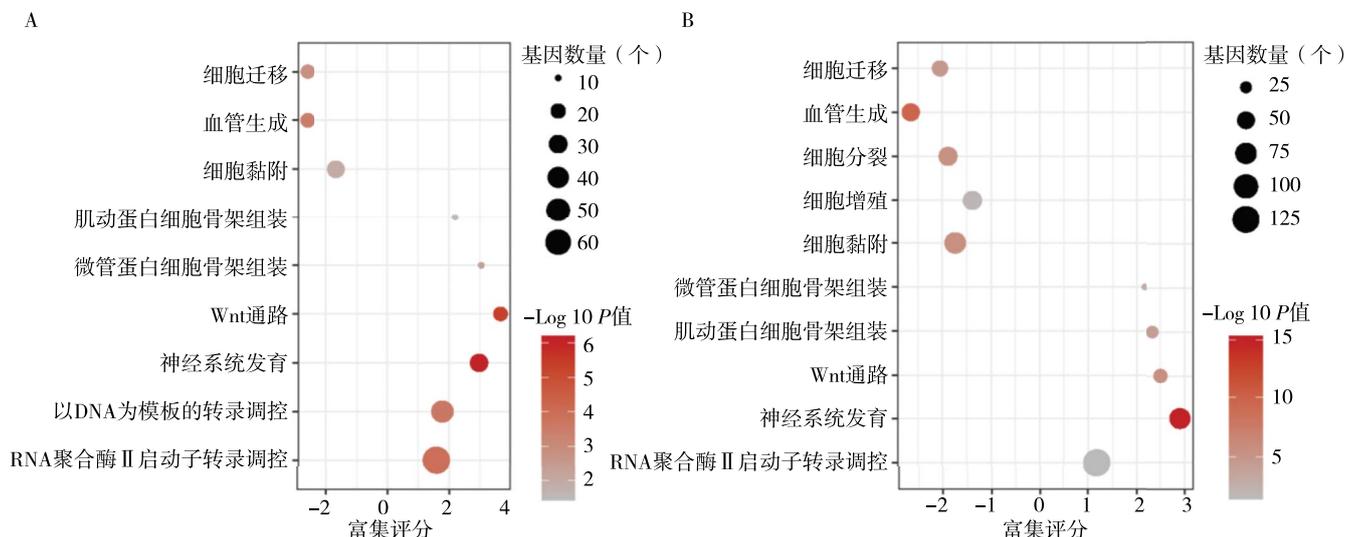


注: A、E为神经典型胶质瘤MAPT、APP表达高低的K-M生存分析曲线; B、F为神经典型胶质瘤MAPT、APP表达高低的K-M生存分析曲线; C、G为经典型胶质瘤MAPT、APP表达高低的K-M生存分析曲线; D、H为间质性胶质瘤MAPT、APP表达高低的K-M生存分析曲线; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; K-M Kaplan-Meier

图5 CGGA数据库中APP、MAPT表达水平不同的各病理类型胶质瘤患者的K-M生存曲线

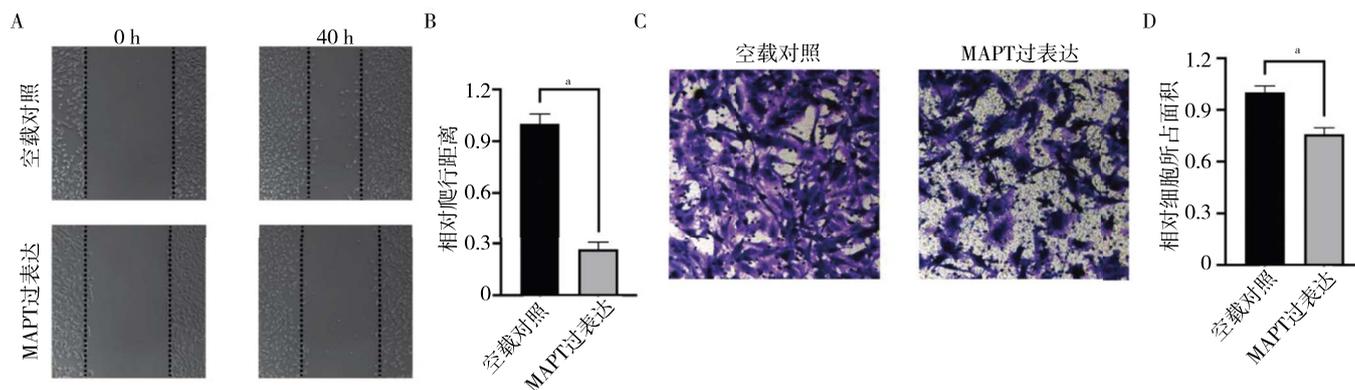
比较APP和MAPT在胶质瘤不同病理级别之间的表达差异,发现随着胶质瘤病理级别越高,MAPT的表达水平逐渐下降,但APP的表达水平没有明显变化,说明MAPT基因及tau蛋白很可能参与和干预胶质瘤恶性进展过程的分子通路。IDH突变是临床中判断胶质瘤化疗药物反应及预后重要的分子标

志物。本研究结果显示,在各级别胶质瘤中IDH突变型患者的MAPT表达水平均高于野生型。IDH突变型胶质瘤患者的预后通常较差,这与MAPT表达水平与病理级别呈负相关的结果相吻合。但CGGA和TCGA数据库中IDH突变型和野生型的APP表达水平变化并不一致。在CGGA数据库中,II~IV级



注: A为CGGA数据库中GO功能富集分析结果;B为TCGA数据库中GO功能富集分析结果;CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划;TCGA 癌症基因组图谱计划;GO 基因本体论

图6 CGGA和TCGA数据库中与MAPT表达水平相关基因的GO功能富集分析



注: A为U251细胞中过表达MAPT或空载对照0、40 h的划痕图片;B为划痕实验结果统计;C为U251细胞中过表达MAPT或空载对照后Transwell 24 h的图片;D为Transwell细胞迁移实验结果统计; \* $P < 0.01$

图7 MAPT过表达对U251细胞迁移和侵袭的影响

胶质瘤IDH突变型和野生型患者之间的APP表达水平比较,差异无统计学意义;但在TCGA数据库中,IV级胶质瘤中IDH突变型患者的APP水平低于IDH野生型,差异有统计学意义。一方面,这可能是由于TCGA数据库中IV级胶质瘤IDH突变的病例只有12例,相较而言IDH野生型有149例,可能引起统计学方面的偏差;另一方面,CGGA数据库中的患者均为亚洲人,人种上的差异是否会导致APP表达的变化还有待后续研究。1p/19q杂合缺失是另一个临床中常用的胶质瘤预后判断指标。由于TCGA数据库中囊括的所有IV级胶质瘤患者均无1p/19q杂合缺失,因此仅分析了TCGA数据库中II、III级胶质瘤和CGGA数据库中II~IV级胶质瘤患者1p/19q杂合缺失与APP、MAPT表达水平的关系。TCGA数据库中

1p/19q杂合缺失患者的APP表达水平高于野生型,而在CGGA数据库中,两组患者的APP表达水平比较,差异无统计学意义;仅CGGA数据库的IV级胶质瘤和TCGA数据库的III级胶质瘤1p/19q杂合缺失患者的MAPT表达水平高于野生型,差异有统计学意义。同样,在2个数据库中,人种差异是否导致APP、MAPT表达水平与1p/19q杂合缺失、野生型相关性不一致的原因还有待证实。

为研究APP与MAPT表达水平作为胶质瘤预后判断标志物的有效性,本研究使用K-M生存曲线对CGGA和TCGA数据库中原发和继发胶质瘤患者的数据进行分析,结果显示,MAPT高表达的原发胶质瘤患者预后较好,而在继发胶质瘤患者中差异无统计学意义,APP表达水平无论是在原发还是继发胶

质瘤患者中均无预后判断的意义。表明MAPT对原发胶质瘤生存期的预测具有良好的作用, 可以作为一个潜在的原发胶质瘤预后判断标志物。继发性胶质瘤的生存期普遍较短, 开发能够预测继发性胶质瘤生存期的分子标志物仍是临床的一大难点。进一步根据病理结果将胶质瘤分为前神经元型、神经元型、经典型和间质型4种病理分型, 分别分析APP和MAPT表达水平在各病理分型中表达水平与预后的关系, 结果显示, MAPT表达高低在前神经元型和神经元型胶质瘤中与预后存在相关性, 但在经典型和间质型胶质瘤中差异无统计学意义。APP表达高低仅在前神经元型胶质瘤中具有较弱的预后指示意义, 结论是否可靠还需要再进一步验证。最近有研究显示, tau蛋白磷酸化与Wnt通路相关<sup>[18]</sup>, 且Wnt通路的激活与包括胶质瘤在内的多种肿瘤恶性程度相关<sup>[19-20]</sup>。本研究发现在胶质瘤中MAPT的表达水平可能参与了Wnt通路激活并影响肿瘤的恶性程度与预后。根据以上结果推测AD与肿瘤的发生率呈负相关趋势很可能与MAPT的表达水平有关。最后, 在胶质瘤细胞系中验证了MAPT与细胞迁移和侵袭的相关性。

综上所述, 本研究结果为胶质瘤研究提供了重要的潜在干预靶点和分子标志物。MAPT很可能在胶质瘤的发生、发展中起到重要作用, 且可以作为原发性胶质瘤预后判断的分子标志物。MAPT的表达水平部分解释了AD患者肿瘤发生率较低的现象, 但确切的分子机制仍有待进一步研究。

**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** 数据分析、绘图为黄国是, 课题设计和文章撰写为于震维

### 参 考 文 献

- [1] Hebert LE, Weuve J, Scherr PA, et al. Alzheimer disease in the United States (2010-2050) estimated using the 2010 census[J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1778-1783. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828726f5.
- [2] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study[J]. *Lancet*, 2005, 366(9503): 2112-2117. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
- [3] Ma LL, Yu JT, Wang HF, et al. Association between cancer and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 42(2): 565-573. DOI: 10.3233/JAD-140168.
- [4] Ospina-Romero M, Glymour MM, Hayes-Larson E, et al. Association between Alzheimer disease and cancer with evaluation of study biases: a systematic review and Meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(11): e2025515. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25515.
- [5] Duyckaerts C, Delatour B, Potier MC. Classification and basic pathology of Alzheimer disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 5-36. DOI: 10.1007/s00401-009-0532-1.
- [6] Wirsching HG, Galanis E, Weller M. Glioblastoma[J]. *Handb Clin Neurol*, 2016, 134: 381-397. DOI: 10.1016/B978-0-12-802997-8.00023-2.
- [7] Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme[J]. *Science*, 2008, 321(5897): 1807-1812. DOI: 10.1126/science.1164382.
- [8] Souter S, Lee G. Microtubule-associated protein tau in human prostate cancer cells: isoforms, phosphorylation, and interactions[J]. *J Cell Biochem*, 2009, 108(3): 555-564. DOI: 10.1002/jcb.22287.
- [9] Miyazono M, Iwaki T, Kitamoto T, et al. Widespread distribution of tau in the astrocytic elements of glial tumors[J]. *Acta Neuropathol*, 1993, 86(3): 236-241. DOI: 10.1007/BF00304137.
- [10] Huang LC, Ye JC, Hsieh CH, et al. PTEN, tau-AP-3, thymidylate synthase immunohistochemistry scoring expression in patients with uterine leiomyomas, uterine smooth muscle tumors of uncertain malignancy potential and uterine leiomyosarcomas[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2011, 32(5): 496-499.
- [11] Zaatiti H, Abdallah J, Nasr Z, et al. Tumorigenic proteins upregulated in the MYCN-amplified IMR-32 human neuroblastoma cells promote proliferation and migration[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(3): 787-803. DOI: 10.3892/ijo.2018.4236.
- [12] Wang Q, Wang N, Shao G, et al. Relationship between gastric cancer tau protein expression and paclitaxel sensitivity[J]. *Pathol Oncol Res*, 2013, 19(3): 429-435. DOI: 10.1007/s12253-012-9598-5.
- [13] Ye J, Zhang Z, Sun L, et al. miR-186 regulates chemosensitivity to paclitaxel via targeting MAPT in non-small cell lung cancer (NSCLC) [J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(11): 3417-3424. DOI: 10.1039/c6mb00576d.
- [14] Breuzard G, Pagano A, Bastonero S, et al. Tau regulates the microtubule-dependent migration of glioblastoma cells via the Rho-ROCK signaling pathway[J]. *J Cell Sci*, 2019, 132(3): DOI: 10.1242/jcs.222851.
- [15] Zayas-Santiago A, Díaz-García A, Nuñez-Rodríguez, et al. Accumulation of amyloid beta in human glioblastomas[J]. *Clin Exp Immunol*, 2020, 202(3): 325-334. DOI: 10.1111/cei.13493.
- [16] Kucheryavykh LY, Ortiz-Rivera J, Kucheryavykh YV, et al. Accumulation of innate amyloid beta peptide in glioblastoma tumors[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2482. DOI: 10.3390/ijms20102482.
- [17] Gargini R, Segura-Collar B, Sánchez-Gómez P. Novel functions of the neurodegenerative-related gene tau in cancer[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 231. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00231.
- [18] Hadi F, Akrami H, Shahpasand K, et al. Wnt signalling pathway and tau phosphorylation: a comprehensive study on known connections[J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(6): 686-694. DOI: 10.1002/cbf.3530.
- [19] Zuccarini M, Giuliani P, Ziberi S, et al. The role of Wnt signal in glioblastoma development and progression: a possible new pharmacological target for the therapy of this tumor[J]. *Genes (Basel)*, 2018, 9(2): 105. DOI: 10.3390/genes9020105.
- [20] Mo Y, Wang Y, Zhang L, et al. The role of Wnt signaling pathway in tumor metabolic reprogramming[J]. *J Cancer*, 2019, 10(16): 3789-3797. DOI: 10.7150/jca.31166.

(收稿日期: 2022-01-31)

(本文编辑: 赵金鑫)