

• 临床研究 •

基于生物信息学分析受体酪氨酸磷酸酶 U 对胃癌免疫微环境的影响

宋坤, 林云霄, 葛祖荫, 王天工, 邱江峰, 郝敬铎

【摘要】目的 分析 TCGA 数据库中胃癌数据集, 探讨受体酪氨酸磷酸酶 U (PTPRU) 对胃癌免疫微环境的影响。**方法** 获取 TCGA 数据库中胃癌的 RNA-seq 数据集, 共提取 33 对配对样本。使用 R 语言的 Limma 包分析差异基因, 并使用 CIBERSORT 算法评估胃癌样本中的免疫微环境组成。**结果** 胃癌组织中 PTPRU 基因表达升高, 且与人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 基因表达升高具有较高的相关性。通过 CIBERSORT 算法进一步评估胃癌样本中免疫微环境发现, B 细胞、辅助性 T 细胞及 T 细胞调节细胞的浸润深度均升高 (均 $P < 0.05$), 单核细胞的浸润深度下降 ($P < 0.05$)。**结论** PTPRU 的高表达可能通过抑制微环境中的免疫细胞功能, 引起胃癌的发生发展。

【关键词】 受体酪氨酸磷酸酶 U; 胃癌; 肿瘤免疫微环境

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.03.005

【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)03-0298-03

受体酪氨酸磷酸酶 U (Proteintyrosinephosphatase receptor U, PTPRU) 是蛋白酪氨酸磷酸酶 (Proteintyrosinephosphatases, PTP) 家族的成员之一, 在多种癌症的发生和发展中起着重要作用, 主要表现为抑制肿瘤生长^[1-4]。PTPRU 属于 PTP 蛋白家族中的 R2B 型跨膜受体蛋白成员之一^[5]。既往研究认为 PTPRU 的胞内区域靠近细胞膜能够与 β -catenin 结合, 从而使 β -catenin 上的 654 位酪氨酸残基去磷酸化。这促进了 β -catenin 与 E-cadherin 在细胞膜上形成复合物, 增强细胞黏附能力, 抑制肿瘤细胞的增殖和存活^[6]。但也有研究发现, 细胞内外 R2B 蛋白被蛋白酶分解后会产生致癌的蛋白片段^[7]。人表皮生长因子受体 2 (HER-2) 基因与肿瘤发展密切相关。在某些肿瘤中, 如乳腺癌和胃癌等, HER-2 基因异常表达或过度表达, 这可能引发异常的细胞增殖和肿瘤的发展^[8]。HER-2 阳性肿瘤通常具有侵袭性和较差的预后。肿瘤免疫微环境是指在肿瘤周围形成的一个复杂的细胞和分子网络, 涉及到肿瘤细胞、免疫细胞、间质细胞和血管等多种组成部分^[9]。免疫微环境对于肿瘤的发展和治理起着重要的影响。基于此,

本研究分析 TCGA 数据库中胃癌数据集, 探讨 PTPRU 对胃癌免疫微环境的影响, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 从 TCGA 数据库 (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>) 中获取胃腺癌的 RNA-seq 数据集用于基因表达分析、肿瘤免疫浸润分析。

1.2 差异表达基因分析 从 TCGA 数据库下载胃腺癌的 RNA-seq 数据和相应的注释文件。通过 R 语言“Limma”包^[10]得到胃腺癌中 33 对配对样本之间的差异表达基因分析。截断标准为虚假发现率 (FDR) 校正后 $P < 0.01$ 和差异表达倍数 $\log FC > 2$, 验证差异分析中的具有差异表达的基因。

1.3 肿瘤免疫微环境 肿瘤免疫微环境中的免疫细胞浸润深度估算采用 CIBERSORT 算法进行估算 (R script v1.03, Aaron M, Newman, Stanford University), 不同浸润细胞的信号签名矩阵文件 LM22 下载自 CIBERSORT 官网 (<http://CIBERSORT.stanford.edu/>)。运算时 RNA-seq 输入矩阵数据形式已被调整为 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 。

1.4 统计方法 采用 R 统计软件 (V4.3.0) 在 Rstudio (2023.06.1 Build 524) 环境中完成数据统计。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目 (2019KY626、2020KY894)

作者单位: 315020 宁波, 宁波市镇海区人民医院 (宋坤、林云霄、葛祖荫、王天工、郝敬铎); 上海交通大学附属仁济医院 (邱江峰)

通信作者: 郝敬铎, Email: 651145680@qq.com

2 结果

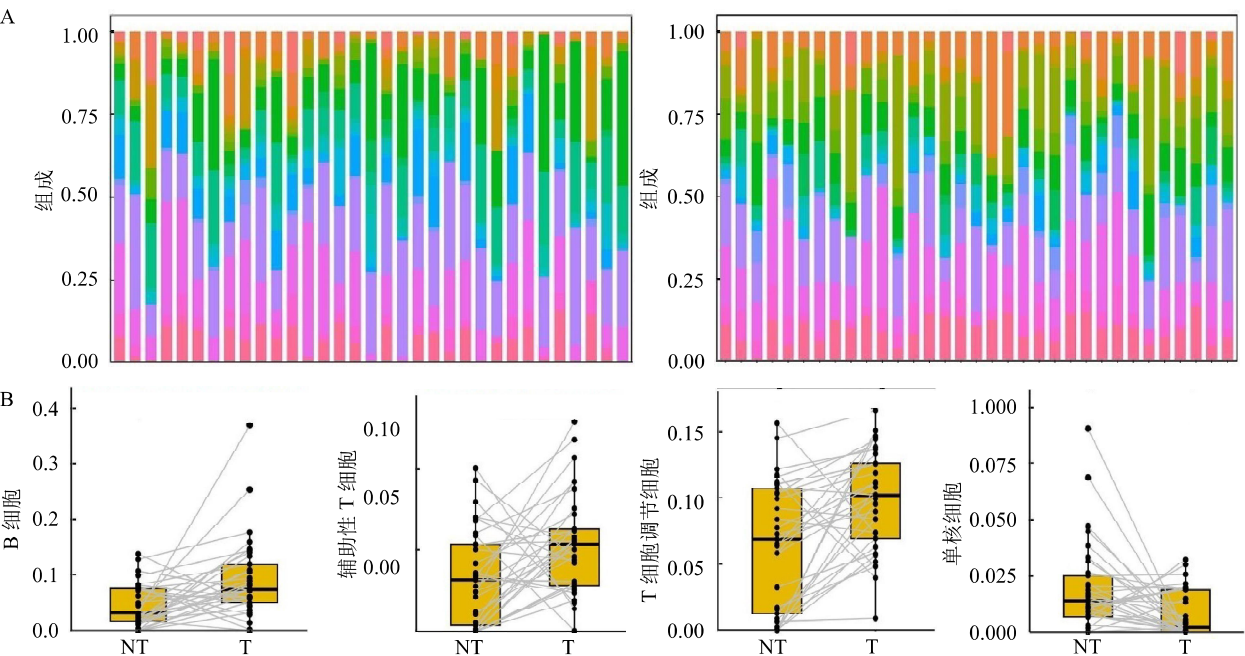
2.1 差异基因分析 通过整理 TCGA 数据库胃癌数据,在 33 对胃癌患者的癌与癌旁组织的 RNA-seq 测序数据中发现,PTPRU 与基因表达量较癌旁配对组织升高($\log FC=4.66, P < 0.05$),见封三图 4 A;同时 ERBB2 基因在胃癌组织中较癌旁组织表达升高($\log FC=3.85, P < 0.05$),见封三图 4 B。相关性分析显示,胃癌组织中 PTPRU 与 ERBB2 呈正相关($r=0.55, P < 0.05$),见封三图 4 C。通过 GeneMANIA 数据库分析发现,PTPRU 与 ERBB2 也具有较高的相关性,见封三图 4 D。

2.2 免疫浸润分析 采用 CIBERSORT 算法对 RNA-seq 数据进行免疫浸润分析得到 22 个免疫细胞浸润深度结果,结果显示胃癌与癌旁组织的免疫细胞浸润存在差异,见图 1A。相较于癌旁组织,胃癌组织中 B 细胞的浸润深度升高($\log FC=3.14, P < 0.05$),辅助性 T 细胞的浸润深度升高($\log FC=2.54, P < 0.05$),T 细胞调节细胞的浸润深度升高($\log FC=3.66, P < 0.05$),单核细胞的浸润深度下降($\log FC=2.60, P < 0.05$),见图 1B。

3 讨论

本研究通过整理 TCGA 中胃癌数据发现,在配对样本中,胃癌中 PTPRU 与 ERBB2 基因表达均较癌旁组织升高,且两者表达具有较高的相关性。虽然通常认为 PTPRU 起到抑癌基因的作用^[6],但也有研究证实,在胃癌中敲低 PTPRU 表达反而能够抑制胃癌的发生发展^[11],这表明在胃癌中 PTPRU 基因反而起到了促癌作用,这也解释了为何本研究中发现胃癌中 PTPRU 表达出现升高。HER-2 可通过 Ras/Raf/MAPK、PI3K/Akt 等通路抑制细胞凋亡途径、促进细胞增殖从而起到促癌的作用^[8]。HER-2 基因在胃癌中同样也起到了促癌的作用,有研究证实 HER-2 阳性胃癌患者的预后更差^[12]。同时,本研究相关性分析结果显示 PTPRU 的升高与 HER-2 表达升高具有较高的相关性,GeneMANIA 数据库也显示 PTPRU 与 ERBB2 无论在生物学互作与物理互作上均有较强的相关性。所以,推测在胃癌中 PTPRU 很可能促进 HER-2 基因表达升高进而起到促进肿瘤发生发展的作用。

本研究使用 CIBERSORT 算法估算了胃癌与癌旁组织的免疫微环境,在 22 个微环中免疫细胞中,发



注:A为胃癌与癌旁组织的免疫细胞浸润存在差异,其中左边为胃癌癌旁组免疫浸润情况,右边为胃癌组的免疫浸润情况;B为胃癌组织中 B 细胞、辅助性 T 细胞、T 细胞调节细胞的浸润深度升高,单核细胞的浸润深度下降。NT 组为胃癌癌旁组,TC 组为胃癌组

图 1 采用 CIBERSORT 算法对 RNA-seq 数据进行免疫浸润分析

现其中 6 个免疫细胞具有较大的差异。其中 B 细胞在胃癌中的浸润深度升高。B 细胞具有促炎能力,在肿瘤中通常扮演抑癌的作用;但也有研究发现,B 细胞浸润与肿瘤的不良预后有关^[13]。B 细胞可以通过多种途径抑制抗肿瘤免疫细胞的活性,起到促进肿瘤发生发展的作用。本研究中,B 细胞在胃癌组织中浸润深度升高,但具体作用仍然未知。胃癌组织中 T 细胞调节细胞的浸润深度升高,T 细胞调节细胞是一群具有免疫抑制作用的细胞,能抑制免疫细胞的抗肿瘤作用,推测 T 细胞调节细胞在胃癌中浸润深度升高,抑制了免疫细胞的抑癌功能,进而起到了促进胃癌的发生发展的作用。单核细胞来源于骨髓,可以进一步分化为巨噬细胞或树突状细胞,并参与免疫调节和抗肿瘤免疫应答,也在肿瘤免疫微环境中发挥重要作用。本研究观察到胃癌样本中的单核细胞浸润深度明显下降,猜测由于单核细胞的下降,同样抑制了胃癌组织中的免疫监视作用并促进了胃癌的发生发展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 宋坤:实验操作、论文撰写;林云霄、葛祖荫、王天工:数据整理、统计学分析;邱江峰:研究指导;郝敬铎:论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] JING J J, LIU H Y, HAO J K, et al. Gastric cancer incidence and mortality in Zhuanghe, China, between 2005 and 2010[J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2012, 18(11): 1262-1269.
- [2] ZHANG J, DHAKAL I B, ZHAO Z, et al. Trends in mortality from cancers of the breast, colon, prostate, esophagus, and stomach in East Asia: role of nutrition transition[J]. *European Journal of Cancer Prevention*, 2012, 21(5): 480-489.
- [3] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: A secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chinese Medical Journal*, 2021, 134(7): 783-791.
- [4] KANG M M, SHAN S L, WEN X Y, et al. Tumor-suppression mechanisms of protein tyrosine phosphatase and clinical applications[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2015, 16(15): 6215-6223.
- [5] WANG H, LIAN Z, LERCH M M, et al. Characterization of PCP-2, a novel receptor protein tyrosine phosphatase of the MAM domain family[J]. *Oncogene*, 1996, 12(12): 2555-2562.
- [6] YAN H X, YANG W, ZHANG R, et al. Protein-tyrosine phosphatase PCP-2 inhibits beta-catenin signaling and increases E-cadherin-dependent cell adhesion[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(22): 15423-15433.
- [7] CRAIG S E L, BRADY-KALNAY S M. Regulation of development and cancer by the R2B subfamily of RPTs and the implications of proteolysis[J]. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 2015, 37: 108-118.
- [8] MOASSER M M. The oncogene HER2: its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis[J]. *Oncogene*, 2007, 26(45): 6469-6487.
- [9] LV B, WANG Y, MA D, et al. Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 844142.
- [10] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Research*, 2015, 43(7): e47.
- [11] LIU Y, ZHU Z, XIONG Z, et al. Knockdown of protein tyrosine phosphatase receptor U inhibits growth and motility of gastric cancer cells[J]. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2014, 7(9): 5750-5761.
- [12] WUILL E, AMANN A, EISTERER W, et al. Treatment algorithm for patients with gastric adenocarcinoma: Austrian consensus on systemic therapy: An update[J]. *Anticancer Research*, 2023, 43(7): 2889-2897.
- [13] SARVARIA A, MADRIGAL J A, SAUDEMONT A. B cell regulation in cancer and anti-tumor immunity[J]. *Cellular&Molecular Immunology*, 2017, 14(8): 662-674.

收稿日期:2023-11-04
(本文编辑:吴迪汉)