

胰腺癌组织中 METTL14 和 GFPT1 的水平表达与临床预后价值研究

檀占海, 陈建荣, 张吉发, 周联明, 单远洲 (上海交通大学附属第六人民医院南院普外科, 上海 201499)

摘要: **目的** 研究胰腺癌组织中甲基转移酶 14 (methyltransferase 14, METTL14) 及谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶 1 (glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 1, GFPT1) 的表达及其临床意义。**方法** 选取 2017 年 4 月 ~ 2019 年 4 月上海交通大学附属第六人民医院诊治的 86 例胰腺癌患者为研究对象。利用实时定量 PCR 检测癌和癌旁组织中 METTL14 和 GFPT1 mRNA 水平表达。利用免疫组织化学检测癌和癌旁组织中 METTL14 和 GFPT1 蛋白表达。相关性分析采用 Pearson 相关分析及 Spearman 秩相关分析。比较不同胰腺癌患者 METTL14 和 GFPT1 蛋白表达与临床病理参数的关系。Kaplan-Meier 生存分析胰腺癌组织中 METTL14 和 GFPT1 蛋白表达与患者生存预后的关系。单因素及多因素 COX 模型评价影响胰腺癌预后的因素。**结果** 胰腺癌组织中 METTL14 mRNA (5.442 ± 0.437), GFPT1 mRNA (6.521 ± 0.516) 表达高于癌旁组织 (0.992 ± 0.203 , 0.895 ± 0.212), 差异具有统计学意义 ($t=85.644$, 93.525 , 均 $P < 0.05$)。胰腺癌组织中 METTL14 (73.26%), GFPT1 (69.77%) 蛋白表达阳性率高于癌旁组织 (8.14%, 9.30%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=75.545$, 65.765 , 均 $P < 0.05$)。胰腺癌组织中 METTL14 mRNA 与 GFPT1 mRNA 的表达呈明显正相关性 ($r=0.569$, $P < 0.05$); METTL14 蛋白与 GFPT1 蛋白表达呈明显正相关性 ($r=0.664$, $P < 0.05$)。低分化程度 (92.31%, 88.46%)、AJCC 分期 II ~ III 期 (89.13%, 86.96%) 及有淋巴结转移 (95.12%, 92.68%) 胰腺癌组织中 METTL14, GFPT1 蛋白表达阳性率分别高于高中分化程度 (65.00%, 61.67%)、AJCC 分期 I 期 (55.00%, 50.00%) 及无淋巴结转移 (53.33%, 48.89%), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=6.174 \sim 19.507$, 均 $P < 0.05$)。METTL14 阳性表达组和 GFPT1 阳性表达组患者三年累积生存率分别低于 METTL14 阴性表达组, GFPT1 阴性表达组 ($\chi^2=15.232$, 18.054 , 均 $P < 0.05$)。肿瘤 AJCC 分期 II ~ III 期 (OR=2.552, 95%CI=1.420 ~ 4.455)、伴淋巴结转移 (OR=1.754, 95%CI=1.125 ~ 2.534)、METTL14 阳性 (OR=2.797, 95%CI=1.233 ~ 5.876)、GFPT1 阳性 (OR=1.635, 95%CI=1.030 ~ 2.506) 是影响胰腺癌预后的独立危险因素。**结论** 胰腺癌组织中 METTL14, GFPT1 表达升高, 两者与肿瘤 AJCC 分期、肿瘤分化程度和淋巴结转移有关, 可用于评价胰腺癌患者生存预后。

关键词: 胰腺癌; 甲基转移酶 14; 谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶

中图分类号: R735.9; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2023) 05-099-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.019

Expression of METTL14 and GFPT1 in Pancreatic Cancer and Their Clinical Prognostic Value

TAN Zhanhai, CHEN Jianrong, ZHANG Jifa, ZHOU Lianming, SHAN Yuanzhou (Department of General Surgery, South Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201499, China)

Abstract: **Objective** To study the expression and clinical significance of methyltransferase 14 (METTL14) and glutamine fructose-6-phosphate aminotransferase 1 (GFPT1) in pancreatic cancer. **Methods** 86 patients with pancreatic cancer diagnosed and treated in South Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University from April 2017 to April 2019 were selected as the study subjects. METTL14 and GFPT1 mRNA expression in cancer and adjacent tissues were detected by real-time quantitative PCR. Immunohistochemistry was used to detect METTL14 and GFPT1 protein expression in cancer and adjacent tissues. Pearson correlation analysis and Spearman rank correlation analysis were used for correlation analysis. The relationship between the expression of METTL14, GFPT1 and clinicopathological parameters in different pancreatic cancer patients was compared. Kaplan Meier survival was used to analyze the relationship between the expression of METTL14 and GFPT1 in pancreatic cancer and the survival prognosis of patients. Univariate and multivariate COX models were used to evaluate the prognostic factors of pancreatic cancer. **Results** The expression of METTL14 mRNA (5.442 ± 0.437) and GFPT1 mRNA (6.521 ± 0.516) in pancreatic cancer tissue was significantly higher than that in paracancerous

基金项目: 上海市科研计划项目 (N0:1644901000): 胰腺癌组织中 METTL14, GFPT1 的表达及临床预后的关系研究。

作者简介: 檀占海 (1979-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 肝胆胰疾病, E-mail: tanzhanhai2015@163.com。

通讯作者: 单远洲 (1964-), 男, 本科, 主任医师, 研究方向: 肝胆胰、乳腺疾病, E-mail: gzy653@126.com。

tissue (0.992 ± 0.203 , 0.895 ± 0.212), and the differences were statistically significant ($t=85.644$, 93.525 , all $P<0.05$). The positive rate of METTL14 (73.26%) and GFPT1 (69.77%) protein expression in pancreatic cancer tissues was higher than that in paracancerous tissues (8.14%, 9.30%), and the differences were statistically significant ($\chi^2=75.545$, 65.765 , all $P<0.05$). The expression of METTL14 and GFPT1 mRNA in pancreatic cancer tissue was positively correlated ($r=0.569$, $P<0.05$). There was a significant positive correlation between METTL14 and GFPT1 protein expression ($r=0.664$, $P=0.000$). The positive rate of METTL14 and GFPT1 protein expression in pancreatic cancer tissues with poor differentiation (92.31%, 86.96%), AJCC stage II ~ III (89.13%, 86.96%) and lymph node metastasis (95.12%, 92.68%) was higher than that in high differentiation (65.00%, 61.67%), AJCC stage I (55.00%, 50.00%) and no lymph node metastasis (53.33%, 48.89%), respectively, with statistical significance ($\chi^2=6.174 \sim 19.507$, all $P<0.05$). The 3-year cumulative survival rates of patients in the METTL14 positive expression group and GFPT1 positive expression group were lower than those in the METTL14 negative expression group and GFPT1 negative expression group, respectively ($\chi^2=15.232$, 18.054 , all $P<0.05$). Tumor AJCC stage II ~ III (OR=2.552, 95% CI=1.420 ~ 4.455), with lymph node metastasis (OR=1.754, 95% CI=1.125 ~ 2.534), METTL14 positive expression (OR=2.797, 95% CI=1.233 ~ 5.876), GFPT1 positive expression (OR=1.635, 95% CI=1.030 ~ 2.506) were independent risk factors affecting the prognosis of pancreatic cancer. **Conclusion** The increased expression of METTL14 and GFPT1 in pancreatic cancer were related to tumor AJCC stage, tumor differentiation and lymphocyte metastasis, which can be used to evaluate the survival prognosis of pancreatic cancer patients.

Keywords: pancreatic cancer; methyltransferase 14; glutamine fructose-6-phosphate transaminase 1

胰腺癌恶性程度极高, 预计到2030年将成为癌症相关死亡的第二大原因^[1]。胰腺癌位置隐匿, 发现时已为晚期, 丧失最佳手术时机, 五年生存率只有8%^[2-3]。探究胰腺癌的机制, 对寻找早期诊断和治疗靶点具有重要的价值。甲基转移酶14 (methyltransferase 14, METTL14) 是一种甲基转移酶, 参与mRNA代谢、造血祖细胞分化等过程。近年来发现, METTL14在结直肠癌^[4]、胃癌^[5]等恶性肿瘤中表达上调, 能促进非编码RNA XIST等的N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰, 增强肿瘤细胞的增殖及转移能力。谷氨酰胺-果糖-6-磷酸转氨酶1 (glutamine-fructose-6-phosphate transaminase 1, GFPT1) 是己糖胺途径的限速酶, 能催化葡萄糖胺-6-磷酸的形成。研究发现, 乳腺癌^[6]、宫颈癌^[7]等恶性肿瘤中GFPT1表达升高, 参与促进肿瘤的恶性增殖及放化疗治疗耐药性的形成, 与肿瘤患者的不良预后关系密切。目前胰腺癌中METTL14, GFPT1的表达及临床意义报道较少。本研究利用实时荧光定量PCR和免疫组织化学分别在mRNA水平和蛋白水平检测胰腺癌组织中METTL14, GFPT1的表达, 探讨两者的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2016年1月~2018年1月于上海交通大学附属第六人民医院诊治的86例胰腺癌患者为本研究的研究对象。病例纳入标准: ①术前无针对肿瘤的辅助治疗, 术后病理检查明确为胰腺癌; ②初次诊治; ③临床随访资料完整。排除标准: ①术前接受过抗肿瘤治疗; ②并发其它类型肿瘤; ③并发自身免疫系统疾病。男性50例, 女性36例; 年龄42~78 (62.61 ± 6.32) 岁; 根据2009年美国

癌症联合会第7版胰腺癌分期标准进行肿瘤AJCC分期: I期40例, II期43例, III期3例; 肿瘤分化程度: 高中分化60例, 低分化26例; 肿瘤直径: ≤ 4 cm者56例, > 4 cm者30例; 肿瘤位置: 胰头61例, 胰体尾25例; 有淋巴结转移41例。本研究经患者知情签字且本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 仪器与试剂 Narodrop1000微量分光光度计(美国Nanodrop公司); 反转录试剂盒(北京全式金公司, 货号11141ES10); METTL14, GFPT1及GAPDH引物由上海生工公司设计并合成; PCR Master Mix(日本TAKARA公司, 货号RR320A); METTL14单克隆抗体(abcam公司, 货号ab220030); GFPT1单克隆抗体(abcam公司, 货号ab25069); SP-9000免疫组织化学试剂盒(北京中杉金桥公司); CX31显微镜(日本奥林巴斯公司)。

1.3 方法

1.3.1 荧光定量PCR检测: 用Trizol法提取癌组织及癌旁组织中RNA, 检测RNA的 A_{260nm}/A_{280nm} 介于1.8~2.0。反转录为cDNA后进行荧光定量聚合酶链式反应。引物序列METTL14: 上游: 5'-AAAAGTTGACGCCGATTCT-3', 下游5'-ACACTCCAGCTGGGCGACGAAAACCCUAA-3'; GFPT1: 上游: 5'-GGAATAGCTCATACCCGTTGG-3', 下游5'-TCGAAGTCATAGCCTTTGCTTT-3', 以GAPDH为内参, 上游: 5'-CTGGGCTACACTGAGCACC-3', 下游5'-AAGTGGTCGTTGAGGGCAATG-3'。反应体系共20 μ l, 包括cDNA 2 μ l, 上游和下游引物各1 μ l, SYBR Green 10 μ l及DEPC水6 μ l。条件为: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C变性25 s, 60 $^{\circ}$ C退火30 s, 70 $^{\circ}$ C延伸15 s, 变性退火延伸共35个循环。采用

$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值法表示 METTL14 mRNA, GFPT1 mRNA 的相对表达量。

1.3.2 免疫组织化学检测: 将癌和癌旁组织 10g/dl 中性甲醛固定过夜, 石蜡包埋切片, 按照常规免疫组织化学染色步骤染色。中性树脂封片, 200 倍镜下观察 METTL14, GFPT1 蛋白染色情况并进行免疫组织化学染色评分(染色强度评分乘以染色面积)。将染色强度分为 0 分: 无染色, 1 分: 浅黄色, 2 分: 棕褐色; 染色面积分为 0 分: 面积 $\leq 25\%$, 1 分: 面积 $25\% \sim 50\%$, 2 分: 面积 $\geq 50\%$ 。免疫组织化学染色评分 < 2 分为阴性, ≥ 2 分为阳性。

1.4 统计学分析 用 SPSS20.0 软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 数据呈正态且方差齐, 组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料用率表述, 组间比较采用卡方检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析及 Spearman 秩相关分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法(Log-rank 检验)。单因素及多因素 COX 回归分析影响胰腺癌生存预后的因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胰腺癌和癌旁组织中 METTL14mRNA, GFPT1 mRNA 表达 胰腺癌组织中 METTL14 mRNA (5.442 ± 0.437), GFPT1 mRNA (6.521 ± 0.516) 表达高于癌旁组织 (0.992 ± 0.203 , 0.895 ± 0.212), 差异具有统计学意义 ($t=85.644$, 93.525 , 均 $P=0.000$)。

2.2 胰腺癌和癌旁组织中 METTL14, GFPT1 蛋白表达 胰腺癌组织中 METTL14 蛋白棕黄色阳性染色主要位于细胞核, GFPT1 蛋白棕黄色阳

性染色主要位于细胞浆和细胞膜。胰腺癌组织中 METTL14, GFPT1 蛋白表达阳性率分别为 73.26% (63/86), 69.77% (60/86), 显著高于癌旁组织的 14% (7/86), 9.30% (8/86), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=75.545$, 65.765 , 均 $P=0.000$)。见图 1。

2.3 胰腺癌中 METTL14 与 GFPT1 表达的关系 Pearson 线性相关分析结果表明, 癌组织中 METTL14 mRNA 与 GFPT1 mRNA 的表达呈明显正相关 ($r=0.569$, $P=0.000$)。Spearman 秩相关分析结果, METTL14 蛋白与 GFPT1 蛋白表达呈明显正相关性 ($r=0.664$, $P=0.000$)。

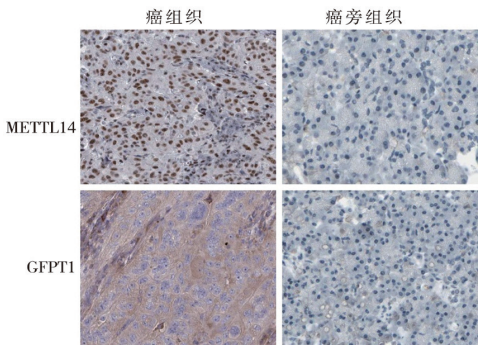


图1 胰腺癌和癌旁组织中 METTL14, GFPT1 蛋白表达 (200 \times)

2.4 METTL14, GFPT1 蛋白表达与临床病理特征的关系 见表 1。低分化程度、AJCC 分期 II ~ III 期及有淋巴结转移胰腺癌组织中 METTL14, GFPT1 蛋白表达阳性率分别高于高中分化程度、AJCC 分期 I 期及无淋巴结转移, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 1		METTL14, GFPT1 蛋白表达与临床病理特征的关系 [n(%)]						
类 别		n	METTL14 阳性	χ^2 值	P 值	GFPT1 阳性	χ^2 值	P 值
性别	男	50	40(80.00)	2.773	0.096	38(76.00)	2.199	0.138
	女	36	23(63.89)			22(61.11)		
年龄 (岁)	≤ 60	39	27(69.23)	0.590	0.442	25(64.10)	1.086	0.297
	> 60	47	36(76.60)			35(74.47)		
肿瘤直径 (cm)	≤ 4	56	38(67.86)	2.388	0.122	36(64.29)	2.287	0.130
	> 4	30	25(83.33)			24(80.00)		
肿瘤位置	胰头	61	42(68.85)	2.077	0.150	40(65.57)	1.750	0.186
	胰体尾	25	21(84.00)			20(80.00)		
肿瘤分化程度	高中分化	60	39(65.00)	6.904	0.008	37(61.67)	6.174	0.013
	低分化	26	24(92.31)			23(88.46)		
肿瘤 AJCC 分期	I	40	22(55.00)	12.721	0.000	20(50.00)	13.854	0.000
	II ~ III	46	41(89.13)			40(86.96)		
淋巴结转移	有	41	39(95.12)	19.122	0.000	38(92.68)	19.507	0.000
	无	45	24(53.33)			22(48.89)		

2.5 METTL14, GFPT1 蛋白表达对胰腺癌患者生存预后的影响 见图2。随访2~36个月,无失访,死亡61例,三年生存率29.1% (25/86)。METTL14 阳性、阴性表达组的三年生存率分别为14.29% (9/63), 69.57% (16/23)。METTL14 阳性表达组患者三年累积生存率低于阴性表达

组患者,差异具有统计学意义($\chi^2=15.232$, $P=0.000$)。GFPT1 阳性、阴性表达组三年生存率分别为13.33% (8/60), 65.38% (17/26)。GFPT1 阳性表达组患者三年累积生存率低于低 GFPT1 阴性表达组患者,差异具有统计学意义($\chi^2=18.054$, $P=0.000$)。

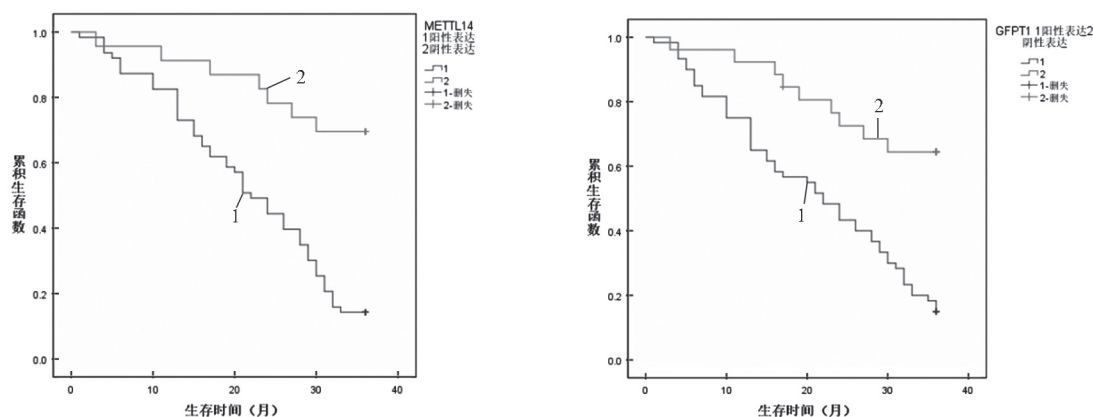


图2 Kaplan-Meier 生存分析 METTL14, GFPT1 蛋白表达对胰腺癌患者生存预后的影响

2.6 单因素及多因素 COX 分析影响胰腺癌患者预后的因素 见表2、3。单因素及多因素 COX 回归分析结果, METTL14 阳性, GFPT1 阳性、肿瘤

AJCC 分期 II ~ III 期及有淋巴结转移是胰腺癌患者不良预后的独立危险因素。

表2 影响胰腺癌患者预后的单因素 COX 比例风险回归模型

类别	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.242	0.113	2.502	0.340	1.274	0.944 ~ 1.719
性别	男 vs 女	0.168	0.131	1.645	0.428	1.183	0.915 ~ 1.529
肿瘤直径	> 4 cm vs ≤ 4 cm	0.159	0.140	1.290	0.568	1.172	0.891 ~ 1.542
肿瘤位置	胰头部 vs 胰体尾部	0.265	0.181	2.144	0.391	1.303	0.914 ~ 1.858
病理分级	低分化 vs 高中分化	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892 ~ 2.396
淋巴结转移	有 vs 无	0.476	0.163	8.527	0.000	1.610	1.169 ~ 2.126
肿瘤 AJCC 分期	II ~ III 期 vs I 期	0.560	0.182	9.467	0.000	1.751	1.225 ~ 2.501
METTL14	阳性 vs 阴性	0.610	0.174	12.290	0.000	1.840	1.309 ~ 2.588
GFPT1	阳性 vs 阴性	0.572	0.168	11.592	0.000	1.772	1.275 ~ 2.463

表3 影响胰腺癌患者预后的多因素 COX 比例风险回归模型

类别	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
METTL14	0.966	0.422	5.458	0.011	2.797	1.233 ~ 5.876
GFPT1	0.485	0.241	4.399	0.030	1.635	1.030 ~ 2.506
肿瘤 AJCC 分期	0.914	0.286	9.647	0.001	2.552	1.420 ~ 4.455
淋巴结转移	0.564	0.232	6.675	0.004	1.754	1.125 ~ 2.534

3 讨论

胰腺癌是恶性程度较高的消化系统肿瘤,起病隐匿,疾病进展迅速,预后极差,五年生存率低于10%^[8]。胰腺癌的治疗以手术及化疗等为主,但疗效欠佳。近年来随着肿瘤分子生物学研究的进展,研发出新的治疗药物及策略如免疫检查点阻断治

疗、酪氨酸激酶抑制剂药物治疗等,使肿瘤患者获得良好的临床疗效^[9]。因此,深入探索胰腺癌的发病机制,寻找新的临床治疗靶点,具有重要意义。

胰腺癌的发生发展过程与表观遗传学修饰异常有关,例如 DNA 或 RNA 甲基化修饰,乳酸化修饰等。m6A 修饰是 RNA 转录后修饰中最为普遍的

修饰方式,由m6A甲基转移酶,去甲基酶和m6A结合蛋白共同催化完成,广泛参与细胞分化、细胞应激及凋亡等细胞活动^[10]。METTL14是一种新的m6A甲基转移酶,能够与METTL3结合形成异质性二聚体,参与调控RNA的代谢等过程^[11]。近年来发现,METTL14在结直肠癌等恶性肿瘤中异常表达上调或下调,其通过促进高迁移率基因群4 mRNA的表达,促进结直肠癌细胞生长和侵袭^[5, 12]。本研究中,胰腺癌中METTL14表达显著升高,提示METTL14可能参与胰腺癌的肿瘤发生。既往有研究也证实,70%的胰腺癌中存在普遍的m6A修饰现象,METTL14是胰腺癌中主要的甲基转移酶^[13]。研究表明,胰腺癌中CDC样激酶1/富含丝氨酸和精氨酸的剪接因子5信号轴通过促进METTL14的选择性剪接,上调METTL14蛋白表达^[14]。此外,与胰腺癌中METTL14的表达与不良临床病理特征有关,提示METTL14的表达参与促进胰腺癌的恶性发展。有研究报道,胰腺癌中METTL14通过m6A修饰PMP22相关p53效应子mRNA,增强胰腺癌肿瘤细胞增殖、侵袭和转移能力^[14]。此外,METTL14的表达升高能够促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,间质性表型N-钙粘素表达上调,而上皮性表型如E-钙粘素表达下调,肿瘤细胞的侵袭及转移能力增强,促进肿瘤淋巴转移,导致肿瘤分期升高^[15]。因此,胰腺癌中METTL14的表达促进胰腺癌的肿瘤进展,我们对胰腺癌患者进行随访,发现METTL14阳性表达患者生存预后较差,并且是影响胰腺癌患者不良生存预后的独立危险因素,表明METTL14可能是一种新的胰腺癌预后相关肿瘤标志物。笔者分析,METTL14阳性表达的胰腺癌肿瘤细胞的增殖及侵袭等恶性生物学行为更为显著,患者AJCC分期较高,容易发生淋巴结转移,导致患者不良生存预后。此外,METTL14表达上调还能通过激活RNA结合蛋白24/轴发育抑制因子的表达,增强非小细胞肺癌对顺铂治疗的耐药性形成,导致患者不良预后。因此,临床医生可根据METTL14的表达情况,对胰腺癌患者临床预后进行评估,并积极予以诊治,以改善患者预后。

己糖胺生物合成途径是糖酵解途径的一个分支,GFPT是己糖胺生物合成途径的限速酶,可将6-磷酸果糖和谷氨酰胺催化为6-磷酸葡萄糖胺和谷氨酸。人类GFPT有三种亚型:GFPT1,GFPT2和GFPT3,其中GFPT1是最主要的也是表达最广泛的亚型。研究表明,GFPT1的表达升高能促进食管癌等恶性肿瘤的肿瘤增殖及转移,与患者较差的无进展生存期和总生存期有关^[6]。但目前GFPT1

在胰腺癌患者中的表达和预后价值尚未得到证实。本研究发现,胰腺癌中GFPT1表达上调,提示GFPT1可能参与胰腺癌的肿瘤发生。胰腺癌中GFPT1的表达上调与转录后调控异常有关。有学者发现,GFPT1的表达受到微小RNA-183-3p的调控,胰腺癌中微小RNA-183-3p的表达下调导致GFPT1 mRNA稳定性增加,促进GFPT1蛋白表达,诱导肿瘤增殖、转移及淋巴管生成^[17]。我们研究还发现,GFPT1与肿瘤AJCC分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,提示GFPT1的表达升高参与促进胰腺癌的肿瘤进展。研究发现,GFPT1的表达增加能够促进抑癌基因磷酸酶张力蛋白同系物PTEN蛋白的泛素化降解,进而激活下游AKT信号通路,导致肿瘤的增殖和侵袭能力增强^[7]。JIA等^[18]研究表明,GFPT1的表达升高能够激活 β -连环蛋白,在转录水平上调下游靶基因细胞周期蛋白D1和MYC的表达,促进胰腺癌细胞增殖、侵袭,抑制肿瘤细胞凋亡。本研究证实,胰腺癌中GFPT1阳性表达患者生存预后较差,是影响患者不良生存预后的独立危险因素。有学者报道,GFPT1的表达升高能够促进蛋白激酶A的磷酸化激活,激活Hippo/YAP通路,促进化疗耐药相关基因的表达,降低肿瘤对化疗治疗的敏感性^[19]。另外,GFPT1作为己糖胺途径的限速酶,其表达上调能够促进溶酶体包裹的蛋白酶组织蛋白酶B的N-乙酰氨基葡萄糖修饰,促进肿瘤转移和化疗耐药的形成,导致患者不良预后^[20]。因此,检测胰腺癌组织中GFPT1的表达能够提示患者的预后,是一种新的胰腺癌预后相关肿瘤标志物。本研究中,METTL14与GFPT1的表达呈显著正相关。分析其原因,METTL14通过m6A修饰稳定接头框A2 mRNA,促进接头框A2的表达,而接头框A2能够在转录水平上调GFPT1的表达^[21]。因此,胰腺癌中METTL14与GFPT1可能发挥协同促癌的生物作用,但两者的具体作用机制有待深入研究。

综上所述,本研究发现,胰腺癌中METTL14,GFPT1表达升高,两者表达与肿瘤AJCC分期、肿瘤分化程度及淋巴结转移有关,共同参与促进胰腺癌的肿瘤进展,是新的胰腺癌患者预后相关肿瘤标志物。但本研究纳入研究的患者例数有限,并且未对两者在胰腺癌中的具体作用机制进行深入的实验研究,有待今后进行探索。

参考文献:

- [1] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology, 2021, 18(7): 493-502.

- [2] CAI Jie, CHEN Hongda, LU Ming, et al. Advances in the epidemiology of pancreatic cancer: Trends, risk factors, screening, and prognosis[J]. *Cancer Letters*, 2021, 520: 1-11.
- [3] SPRINGFELD C, JÄGER D, BÜCHLER M W, et al. Chemotherapy for pancreatic cancer[J]. *Presse Med*, 2019, 48(3 Pt 2): e159-e174.
- [4] YANG Xiao, ZHANG Sen, HE Changyu, et al. METTL14 suppresses proliferation and metastasis of colorectal cancer by down-regulating oncogenic long non-coding RNA XIST[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 46.
- [5] FAN Huining, CHEN Zhaoyu, CHEN Xiaoyu, et al. METTL14-mediated m6A modification of circORC5 suppresses gastric cancer progression by regulating miR-30c-2-3p/AKT1S1 axis[J]. *Molecular Cancer*, 2022, 21(1): 51.
- [6] ZHANG Chunyan, LIAN Hongkai, XIE Linsen, et al. LncRNA ELFN1-AS1 promotes esophageal cancer progression by up-regulating GFPT1 via sponging miR-183-3p[J]. *Biological Chemistry*, 2020, 401(9): 1053-1061.
- [7] LI Dailing, GUAN Mingmei, CAO Xiaofei, et al. GFPT1 promotes the proliferation of cervical cancer via regulating the ubiquitination and degradation of PTEN[J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(10):969-979.
- [8] 韦莉, 缪淑贤, 王敏, 等. 胰腺癌患者血清尿酸、肌酐水平检测及尿酸/肌酐比值的临床意义[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(4): 99-102.
- WEI Li, MIAO Shuxian, WANG Min, et al. Clinical significance of serum uric acid, creatinine and uric acid/creatinine ratio in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(4): 99-102.
- [9] 袁蒙, 阿卜杜海拜尔·萨杜拉, 任思谦, 等. 胰腺癌免疫微环境特点与相关免疫治疗策略[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(12): 831-835.
- YUAN Meng, ABUDUHAIBAIER Sadulla, REN Siqian, et al. Characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma immune microenvironment and related immunotherapy strategies[J]. *National Medical Journal of China*, 2021, 101(12): 831-835.
- [10] TANG Yujiao, CHEN Kunqi, SONG Bowen, et al. M6A-Atlas: a comprehensive knowledgebase for unraveling the N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome[J]. *Nucleic Acids Research*, 2021, 49(D1): D134-D143.
- [11] YANG Zizhao, YANG S, CUI Yanhong, et al. METTL14 facilitates global genome repair and suppresses skin tumorigenesis[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2021, 118(35):e2025948118.
- [12] CHEN Xiaoxiang, XU Mu, XU Xueni, et al. METTL14-mediated N6-methyladenosine modification of SOX4 mRNA inhibits tumor metastasis in colorectal cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 106.
- [13] CHEN Shi, YANG Can, WANG Zuwei, et al. CLK1/SRSF5 pathway induces aberrant exon skipping of METTL14 and Cyclin L2 and promotes growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2021, 14(1): 60.
- [14] WANG Min, LIU Jun, ZHAO Yan, et al. Upregulation of METTL14 mediates the elevation of PERP mRNA N 6 adenosine methylation promoting the growth and metastasis of pancreatic cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 130.
- [15] 蒯榕, 徐莹, 褚以忝, 等. m6A RNA 甲基转移酶 METTL3 对肠癌细胞上皮间质转化及侵袭能力的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(21): 4019-4023, 4074.
- KUAI Rong, XU Ying, CHU Yimin, et al. The role of METTL3 in the EMT and invasion ability in colorectal cancer cells[J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2021, 21(21): 4019-4023, 4074.
- [16] GONG Shulei, WANG Shiyang, SHAO Mingrui. Mechanism of METTL14-mediated m6A modification in non-small cell lung cancer cell resistance to cisplatin[J]. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 2022, 100(12):1771-1785.
- [17] ZHANG Chunyan, LIAN Hongkai, XIE Linsen, et al. LncRNA ELFN1-AS1 promotes esophageal cancer progression by up-regulating GFPT1 via sponging miR-183-3p[J]. *Biological Chemistry*, 2020, 401(9): 1053-1061.
- [18] JIA Chunzeng, LI Hengchao, FU Deliang, et al. GFAT1/HBP/O-GlcNAcylation axis regulates β -catenin activity to promote pancreatic cancer aggressiveness[J]. *BioMed Research International*, 2020, 2020:1921609. .
- [19] ZHANG Xiao, YU Keke, MA Lifang, et al. Endogenous glutamate determines ferroptosis sensitivity via ADCY10-dependent YAP suppression in lung adenocarcinoma[J]. *Theranostics*, 2021, 11(12):5650-5674.
- [20] HUANG Huang, WANG Yuhan, HUANG Tianmiao, et al. FOXA2 inhibits doxorubicin-induced apoptosis via transcriptionally activating HBP rate-limiting enzyme GFPT1 in HCC cells[J]. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 2021, 77(4): 625-638.
- [21] SHI Qingzhu, SHEN Qicong, LIU Yanfang, et al. Increased glucose metabolism in TAMs fuels O-GlcNAcylation of lysosomal Cathepsin B to promote cancer metastasis and chemoresistance[J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1207-1222.e10.

收稿日期: 2022-03-26

修回日期: 2023-06-01