

论 著

脑胶质瘤的MRI诊断及昼夜节律基因CRY1对脑胶质瘤的表达特性研究*

吴娟 王棒 陈硕硕

王大巍*

蚌埠医学院第二附属医院神经外科

(安徽 蚌埠 233000)

【摘要】目的 本研究探讨脑胶质瘤的MRI诊断及昼夜节律基因CRY1对脑胶质瘤表达特性的研究。**方法** 通过MRI等主要影像学诊断脑胶质瘤，片状弥散性T₁低信号、T₂高信号，可无明显强化为中枢神经系统肿瘤诊断时唯一需要影像学标准的疾病。基于GEO和TCGA数据库下载CRY1基因在胶质瘤中的表达数据。生存分析采用Kaplan-Meier和Cox比例-风险回归。最小绝对收缩和选择算符(LASSO)筛选与生存相关的免疫细胞。RNA-Seq分析证实了结果。**结果** 昼夜节律基因CRY1在脑胶质瘤中的高表达与较差的预后相关。GSEA软件筛选出的与胶质瘤相关的信号通路中参与上调的通路有7条。筛选与CRY1结合的蛋白，研究TCGA数据库中CRY1改变频率、突变类型。发现CRY1表达高水平和高免疫细胞浸润率相关，对免疫治疗的敏感性更高。**结论** CRY1的高表达水平与胶质瘤的不良预后密切相关，且CRY1具有较高的免疫浸润率，对免疫治疗的敏感性更高，则CRY1可能做为胶质瘤免疫治疗的生物标志物的潜在治疗靶点。

【关键词】 脑胶质瘤；MRI；CRY1；诊断；预后；免疫细胞浸润；生物标志物；免疫治疗靶点

【中图分类号】 R651.1

【文献标识码】 A

【基金项目】 安徽省重点科研项目(2022AH051507)；安徽省重点科研项目(KJ2021A0786)；蚌埠医学院研究生科研创新项目(Byycc21079)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.010

MRI Diagnosis of Glioma and the Expression Characteristics of Circadian Gene CRY1 on Glioma*

WU Juan, WANG Bang, CHEN Shuo-shuo, WANG Da-wei*

Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui Province, China

ABSTRACT

Objective This study investigated the MRI diagnosis of glioma and the expression characteristics of the circadian gene CRY 1 on glioma. **Methods** The diagnosis of glioma by MRI and other major imaging, sheet diffusion T₁ hypointense and T₂ hyperintense, and no obvious enhancement is the only disease that requires imaging standards in the diagnosis of central nervous system tumors. The CRY1 gene expression data in glioma were downloaded based on the GEO and TCGA databases. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier and Cox ratio-risk regression. The minimum absolute shrinkage and selection operator (LASSO) screens for immune cells associated with survival. The RNA-Seq analysis confirmed the results. **Results** High expression of the circadian gene CRY1 in glioma is associated with worse prognosis. There are seven pathways involved in the signaling pathway associated with glioma. Proteins bound to CRY1 were screened to investigate the frequency of CRY1 alteration and type of mutation in the TCGA database. Found that high levels of CRY1 expression were associated with higher rates of immune cell infiltration, with higher sensitivity to immunotherapy. **Conclusion** The high expression level of CRY 1 is closely associated with the poor prognosis of glioma, and CRY1 has a high immune infiltration rate and higher sensitivity to immunotherapy, so CRY1 may be a potential therapeutic target for the biomarker of glioma immunotherapy.

Keywords: Gliomas; MRI; CRY1; Diagnose; Prognosis; Immune Cell Infiltration; Biomarkers; Immunotherapy Targets

众所周知，人体的身体遵循着一定的昼夜节律进行正常的生理机能活动，这一由24小时的昼夜节律形成的内源性时钟系统被转化为新陈代谢和行为的节律。昼夜节律来源于拉丁语词根“circa”(about)和“diem”(day)，并作为广泛的生理功能的重要调节器，包括新陈代谢，睡眠，体温，血压，内分泌，免疫，心血管和肾功能，对人类更好的适应生活，学习，工作，维持健康发挥着十分重要的作用^[1-2]。昼夜节律使人体通过调节基因表达达到分子水平的稳态，每24小时产生一次蛋白质表达的峰值，以控制特定生物过程对太阳日最活跃的时间。核心时钟成分(CLOCK, NPAS2, ARNTL/BMAL1, ARNTL2/BMAL2, PER1, PER2, PER3, CRY1和CRY2)的转录和翻译在节奏产生中起关键作用，昼夜节律与昼夜周期同步，昼夜节律的破坏有助于心血管疾病、癌症、代谢综合征和衰老的病理学^[3]。作为转录阻遏物的核心时钟基因: CRY1形成反馈环的负肢，并与CLOCK | NPAS2-ARNTL/BMAL1 | ARNTL2/BMAL2异二聚体相互作用抑制其活性，从而负调节其自身的表达。CRY1作为分子守门人以维持CLOCK-ARNTL/BMAL1处于平衡和抑制状态，直到适当的转录激活时间然后抑制CLOCK-ARNTL/BMAL1诱导的BHLHE40/DEC1转录^[4]。

CRY1是一个转录抑制因子，编码一个黄素腺嘌呤二核苷酸结合蛋白，是昼夜节律核心振荡复合物的关键组成部分，调节昼夜节律时钟，它的失调有助于脑胶质瘤的发展。且研究证明小鼠相关基因的缺失就导致完全黑暗的昼夜节律周期缩短。

脑胶质瘤是最常见的脑癌和中枢神经系统最多见的恶性肿瘤，根据世界卫生组织国家癌症研究机构(IARC)发布的2022年全国癌症报告的统计数据，脑癌的发病率达到10.9%，死亡率达到5.9%，中位总生存期仅为12-15个月^[5]，其具有极高的发病率和病死率，总体生存率和预后极差，手术切除，术后放疗和替莫唑胺同步化疗对胶质瘤的作用效果并不理想^[6-7]。目前，临床诊断主要依靠磁共振成像(MRI)检查；MRI检查发现2个及以上脑叶受累，信号特点为片状弥散性T₁低信号、T₂高信号，可无明显强化，这也是目前中枢神经系统肿瘤诊断时唯一需要影像学标准的疾病。脑胶质瘤边界不清，表现为长T₁、长T₂信号影，信号可以不均匀，周边水肿轻重不一。T₁WI表现为等信号或低信号，T₂WI和FLAIR表现为高信号，DWI部分病灶可呈高信号。如果占位效应轻，增强扫描多无明显强化或轻度强化。MRI主要显示脑胶质瘤出血、坏死、水肿组织等的不同信号强度差异及占位效应，并且可以显示病变的侵袭范围。目前分子标志物对脑胶质瘤的个体化治疗及临床预后判断具有重要意义，随着生物信息学对胶质瘤特异性表达基因筛查出的昼夜节律基因CRY1与胶质瘤的关系的不断发展，肿瘤治疗和研究有了新的突破，基因靶向分子治疗成为近年来肿瘤治疗和研究热点，不仅如此，由于以往研究证明昼夜节律系统有节律地调节抗癌治疗的疗效，这导致了时间疗法的创新想法^[8-9]，基于此，研究胶质瘤的发病机制、探索胶质瘤发生和转移中的关键分子事件为临床诊断和预后寻找新的指标，以及为靶向药物治疗寻找新的靶点至关重要^[10]。

1 资料与方法

1.1 数据处理 下载来自癌症基因组图谱(TCGA)数据网站结合基因型-组织表达门户网站(GTEx)的胶质瘤样本和非肿瘤样本中CRY1的表达的单细胞RNA-Seq数据，并使用R软件

【第一作者】 吴娟，女，住院医师，主要研究方向：人脑胶质瘤的基础研究。E-mail: 3036726491@qq.com

【通讯作者】 王大巍，男，主任医师，主要研究方向：脑血管病和脑胶质瘤方面的研究。E-mail: wangdawei2022@vip.163.com

包“Seurat”进行处理,同时GEPIA2网站上的数据展示了CRY1在胶质瘤中表达的差异(TCGA肿瘤组织vs TCGA正常组织的)。

1.2 胶质瘤的预后生存分析

以CRY1表达的中位数为阈值,将患者分为高(50%)和低(50%)表达组,并采用Kaplan-Meier分析生成生存曲线,log-rank检验确定总生存(OS)和无病生存期(DFS)的相关性。

1.3 胶质瘤的遗传变异分析 神经胶质瘤的遗传变异信息,从TCGA数据库中下载,使用cBioPortal网站(<https://www.cbioportal.org/>),这是一个开放获取的癌症基因组学数据集的存储库^[11-12],分析所有TCGA肿瘤的改变频率、突变类型的结果,探索高或低风险组的改变峰值信息。突变位点信息通过“突变”模块显示在蛋白质结构示意图或3D结构中,使用了“比较”模块来获得TCGA癌症病例CRY1基因改变的总体,进展和疾病生存率差异的数据,卡普兰-迈耶图与对数秩P值也产生,并且选择总生存期OS(overall survival),疾病特异性生存期DSS(disease-specific survival),无病生存期DFS(disease-free survival),无进展生存期PFS(progression free survival)来分析CRY1基因变异的生存分析。

1.4 胶质瘤的免疫细胞浸润分析 为了分析CRY1表达与胶质瘤免疫细胞浸润之间的关系,我们使用TIMER 2.0工具处理所有癌症的TCGA数据,这是一个系统分析不同癌症类型的免疫浸润的综合资源数据库,分析胶质瘤中四种免疫浸润(CD4+ T细胞、自然杀伤细胞,中性粒细胞和DC细胞)的丰度,用散点图进行验证,数据分析采用Spearman秩相关检验得到P值和偏相关值。

1.5 胶质瘤中与CRY1共表达蛋白的分析 使用STRING 2.0数据库(<http://string-db.org>)对胶质瘤组织中与CRY1共表达的蛋白进行分析,这是一个已知和预测的蛋白-蛋白相互作用的PPI(protein-Protein interaction networks)数据库,用来分析蛋白质之间的功能相互作用。然后利用在线工具GEPIA2筛选与CRY1结合的蛋白,获得蛋白相互作用图,结合癌症调控因子探索者网站(<http://explorer.cancerregulome.org/>)搜索、过滤和可视化从TCGA数据中生成的分析数据,获得与CRY1表达相关的前10个重要蛋白,用于进一步分析和散点作图。

1.6 GO和KEGG通路分析 为了进一步探究模块基因和关键基因的生物学功能,使用“聚类分析器”中的R包进行GO(gene ontology)大规模功能富集研究分析和从基因,分子网络的角度系统分析基因功能的KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)通路富集分析, $P < 0.05$ 。

1.7 基因集合富集分析(GSEA) 为了探讨CRY1在胶质瘤发生中的潜在分子功能,采用GSEA软件R package进行富集分析,设置 $P < 0.05$,根据CRY1表达的中位数将其分为高表达组和低表达组,以预测CRY1相关的信号通路和生物学过程。根据富集分析结果,筛选出的与胶质瘤相关的信号通路中,其中在NOM $P < 0.05$ 、

$FDR < 0.25$ 和 $|NES| > 1$ 处显著丰富,本研究涵盖了参与生长、免疫和通路信号传导的明确定义的基因集,采用基因集合富集分析(GSEA)确定其名义(NOM)P值、FDR和归一化富集评分。

1.8 统计分析 数据用Mean±SEM或者SD表示,每个实验重复3~5次,结果用R语言进行统计分析,对于两组间比较的数据,我们使用配对t检验,对于多组间比较的数据则用单因素方差分析,而对于组间多重比较的数据,我们采用LSD-t比较检验。统计学意义分别为 $^*P < 0.05$ 、 $^{**}P < 0.01$ 、 $^{***}P < 0.001$ 。

2 结果

2.1 CRY1在胶质瘤细胞中的高表达水平 为了研究CRY1在黑色素瘤进展中的作用,分析癌症基因组图谱TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据门户网站的163个胶质瘤组织样本和207个非肿瘤组织样本中CRY1的表达,TIMER2.0网站显示了CRY1在胶质瘤中表达的差异(TCGA肿瘤vsTCGA正常的),发现它在各种肿瘤组织中广泛表达,但水平较低(图1A、1B)。基于Limma包分析,发现CRY1在神经胶质瘤中显著上调(图1C)。调查了风险评分与不同临床病理因素(种族、年龄、性别、分期)之间的关系(图1D),同时CRY1的表达也可以通过分析CRY1基因在种族,性别,年龄中的甲基化表达水平来证实(图1E)。以上结果表明,与正常组织相比,胶质瘤组织中CRY1表达显著上调,且预测CRY1的高表达与胶质瘤患者预后不良相关。

2.2 胶质瘤患者的模型预后分析 根据风险评分的中位数将GBM患者分为低危组和高危组,Kaplan-Meier生存曲线显示,风险评分和生存状态的分布,表明风险评分较高的患者总生存时间较短,死亡人数较多,同时ROC曲线显示,在TCGA队列中,prl对预测总生存OS和DFS有很强的预后价值(图2A-2B)。综上所述,结合种族及肿瘤分级等验证发现CRY1基因的mRNA高表达水平与胶质瘤不良预后明显相关(图2C)。

2.3 CRY1基因突变情况及生存预后分析 登录cBioPortal网站(<https://www.cbioportal.org/>),观察所有TCGA肿瘤的改变频率、突变类型的结果(图3A),CRY1的突变位点信息通过“突变”模块显示在蛋白质结构示意图或3D结构中(图3B)，“比较”模块获得TCGA癌症病例CRY1基因改变的总体,进展和疾病生存率差异的数据,卡普兰-迈耶图与对数秩P值也产生,选择总体生存曲线(overall survival),疾病特异性生存曲线(disease-specific survival),无疾病生存曲线(disease free survival),无进展期生存曲线(progression Free survival),分析CRY1基因变异的生存曲线图。

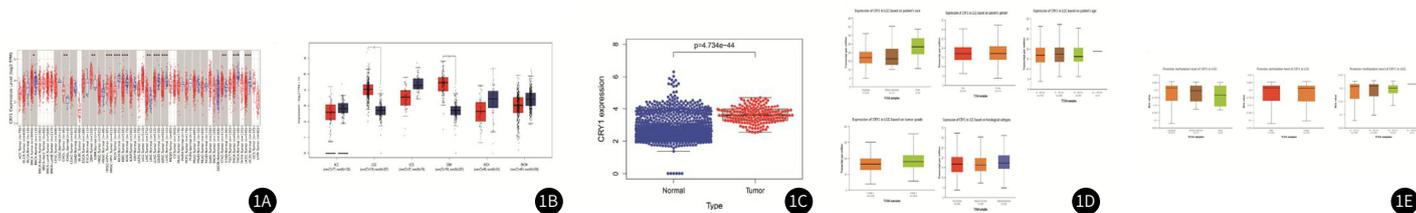


图1A-图1E 神经胶质瘤中CRY1的高表达水平;图1A 采用TIMER2.0数据库分析TCGA数据库中不同肿瘤类型中CRY1的表达水平($^*P < 0.05$, $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.001$);图1B 箱式图显示CRY1在不同肿瘤类型中的表达水平;图1C 使用Limma软件包分析神经胶质瘤中CRY1的表达水平;图1D CRY1表达水平与不同临床病理因素(种族、年龄、性别、分期)之间的联系;图1E CRY1的表达水平通过分析在种族,性别,年龄中的甲基化表达水平。

2.4 CRY1的高表达与胶质瘤患者的免疫细胞浸润相关 为了可视化与胶质瘤免疫细胞浸润之间的表达水平,TIMER2.0“Gene”模块做出CRY1表达水平与胶质瘤免疫细胞浸润水平之间相关性热图(图4A),经过一系列分析,我们观察到CD4+ T细胞、中性粒细胞、DC、NK、内皮细胞的免疫浸润与CRY1的表达呈正相关(图4B),但与DC、NK细胞呈统计学负相关(图4C),用散点图进行验证,以显示浸润估计值与基因表达之间的关系,斯皮尔曼相关性来执行此关联。sCNA模块通过基因的sCNA状态比较TCGA癌症类型的免疫浸润分布,GISTIC2.0估计基因水平拷贝数分割谱的

sCNA信息,包括“深度缺失”、“手臂级缺失”、“二倍体/正常”、“手臂级增益”和“高扩增”,分析表明,胶质瘤中几种免疫细胞浸润水平似乎和CRY1基因拷贝数改变有关,其中包括CD4+T细胞和DC细胞(补充图1)。为了进一步评估免疫浸润对胶质瘤患者临床预后的影响,结果模块探索胶质瘤免疫亚群的临床相关性,并灵活地在多变量Cox比例风险模型中校正,结果表明,中性粒细胞水平高与不良预后有关(补充图2)。

2.5 CRY1基因突变与胶质瘤患者的免疫细胞浸润水平 为了探索CRY1基因突变的胶质瘤和未发生CRY1突变的胶质瘤之间免疫

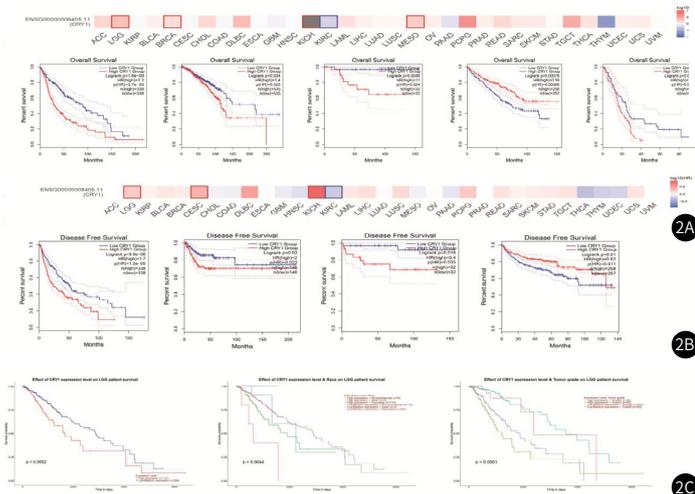


图2A-图2C CRY1高表达水平与胶质瘤患者不良预后的生存分析; 图2A 运用Kaplan-Meier曲线和log-rank检验, 热图和其对应的高相关性的生存曲线图显示了CRY1的高表达与胶质瘤患者的总生存期的关系; 图2B 运用Kaplan-Meier曲线和log-rank检验, 热图和其对应的高相关性的生存曲线图显示了CRY1的高表达与胶质瘤患者的无病生存期的关系; 图2C 结合种族及肿瘤分级等, 同时验证CRY1的mRNA高表达水平与胶质瘤不良预后的关系。

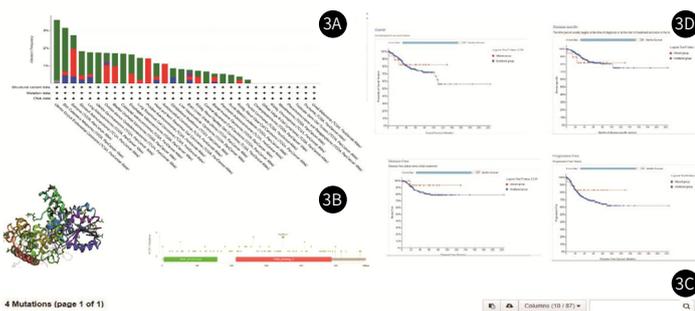


图3A-图3D TCGA数据分析CRY1基因突变情况及其生存预后分析; 图3A The CBIOPORTAL数据库数据, 在不同的肿瘤类型中, 跨CRY1蛋白结构域的突变类型和CRY1突变频率; 图3B CRY1蛋白的三维结构分析, 图中数据表明CRY1突变位点(R348C/H)在CRY1中变化频率最高; 图3C-图3D Kaplan-Meier曲线和log-rank检验, 显示CRY1突变状态与总体生存, 疾病特异性, 无疾病和无进展生存期的潜在关系。

细胞浸润水平, 做出其对数倍变化热图(图5A), 并做出CRY1突变型与野生型CRY1的肿瘤之间免疫细胞浸润水平差异的小提琴图(图5B), 运用Wilcoxon检验分析, 对鉴定体细胞CRY1突变在基因表达模式中的功能影响对于精确的肿瘤学和药物发现至关重要。

2.6 CRY1的基因集富集分析(GSEA) 为了探讨CRY1在胶质瘤发生中的潜在分子功能, GSEA软件进行富集分析, 设置P<0.05, 根据CRY1表达的中位数将其分为高表达组和低表达组, 筛选出的与胶质瘤相关的生物学功能共表达的信号通路, 其中在NOM P<0.05、FDR<0.25处显著丰富, 参与肿瘤发生上调的通路有“Chemokine通路(chemokine signaling pathway)”, “ECM通路(extracellular matrix)”, “EGF信号通路(EGF signaling pathway)”, “Hippo信号通路(Hippo signaling pathway)”, “P53信号通路(P53 signaling pathway)”, “TGF通路(TGF signaling pathway)”, “WNT信号通路(WNT signaling pathway)”等, 富集结果如图六。

2.7 与CRY1共表达的基因分析 CRY1基因通过多条信号通路影响脑胶质瘤细胞的增殖分化等生物学功能, STRING数据库(http://string-db.org)筛选了有实验验证的与CRY1结合的相关蛋白, 检索已知蛋白间的互作关系, 可视化分析得到蛋白相互作用图(图7A), 用GEPIA2进行相关性分析, 选择与CRY1相关的前10个显著基因进行进一步分析(图7B-7C), 散点图进行绘制, 基因相关性热图(图7D)。

2.8 通过RNA-Seq测序分析U251胶质瘤细胞中CRY1敲低的表达谱 为了深入了解CRY1在胶质瘤细胞系中的功能, 全基因组

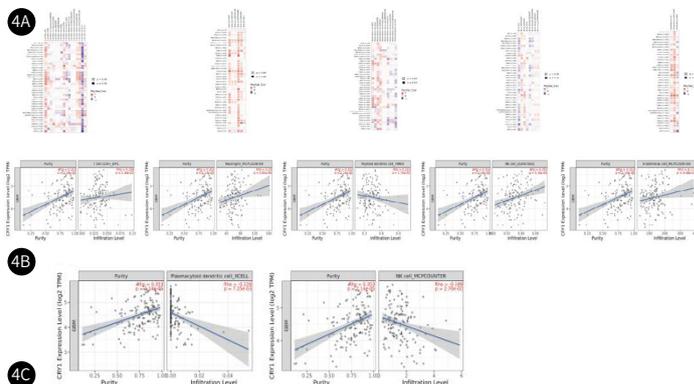


图4A-图4C CRY1表达与胶质瘤患者免疫浸润的关系; 图4A CRY1表达水平与胶质瘤患者免疫细胞浸润水平之间相关性的热图; 图4B 胶质瘤患者中CRY1表达与免疫浸润细胞CD4+ T细胞、中性粒细胞、DC、NK、内皮细胞的正相关水平; 图4C 胶质瘤患者中CRY1表达与免疫浸润细胞DC、NK的负相关水平。

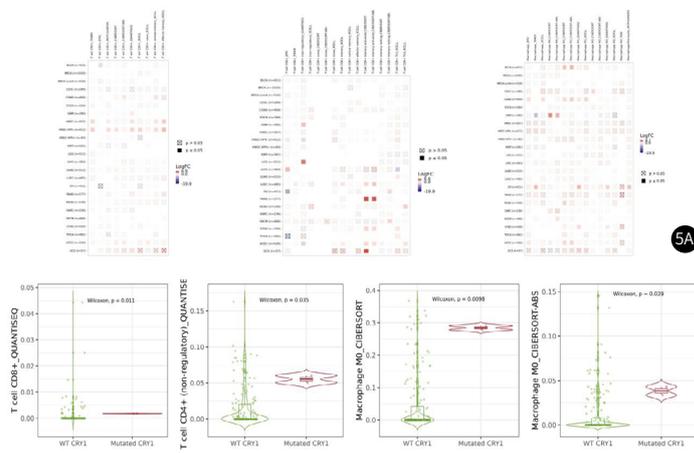


图5A-图5B CRY1基因突变与胶质瘤患者的免疫细胞浸润; 图5A CRY1基因突变的胶质瘤和未发生CRY1突变的胶质瘤之间免疫细胞浸润水平的热图; 图5B CRY1突变型与野生型CRY1的肿瘤之间免疫细胞浸润水平差异的小提琴图。

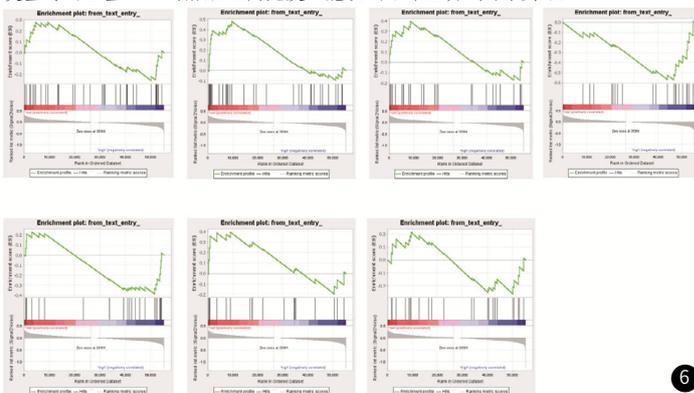


图6 从GSEA分析中得到的富集图; 综合GSEA分析显示, CRY1高表达表型中的“Chemokine通路(Chemokine signaling pathway)”, “ECM通路(Extracellular matrix)”, “EGF信号通路(EGF signaling pathway)”, “Hippo信号通路(Hippo signaling pathway)”, “P53信号通路(P53 signaling pathway)”, “TGF通路(TGF signaling pathway)”, “WNT信号通路(WNT signaling pathway)”均有差异富集。缩写: GSEA, 基因集富集分析; ES, 富集评分; NES, 归一化ES; NOM p-val, 归一化P值。

RNA测序, 设计U251细胞系在CRY1基因敲低条件和敲低对照条件下的RNA-seq, 探索整体转录组的变化(图8A)。在敲低CRY1的胶质瘤细胞中, 共有131个基因的表达受到显著影响, 其中包括94个上调, 37个下调的高度差异表达基因, 用火山图表示(图8B)。为了研究敲低后最重要的生物学功能, 对整个转录组和高度变化的基因进行KEGG富集分析和GO分类分析, GO分析显示差异表达基因在生物过程中富集(图8C-8D)。热图显示了与细胞凋亡、调节细胞免疫、抗病毒、增强细胞毒作用、促白细胞趋化和抗细胞增殖相关的差异表达基因DEGs(图8E)。

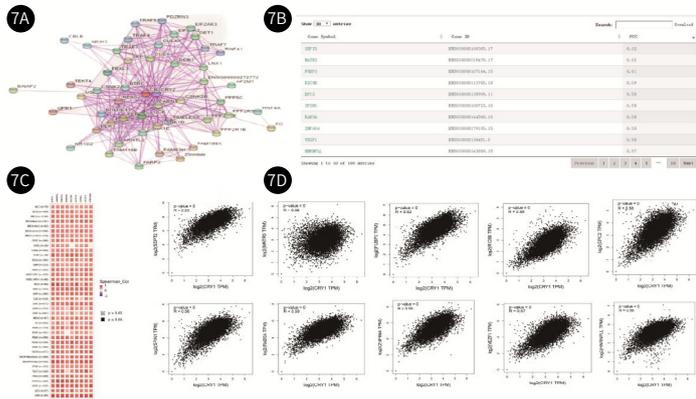


图7A-图7D 与CRY1共表达的相关基因分析;图7A 首先使用STRING工具获得了可用的实验验证可确定的CRY1结合蛋白,并做出蛋白互作网络图;图7B GEPIA2数据库,获得了TCGA数据库中 与CRY1相关的前10个基因,并分析了CRY1与所选择的靶向基因之间的表达相关性,包括SEPT2 MATR3 FUBP3 RIC8B EPC2 SPIN1 RAB5A ZNF664 VE2F1 HNRNPLL;图7C-图7D 显示了与CRY1共表达胶质瘤中相应的热图和对应的散点图。

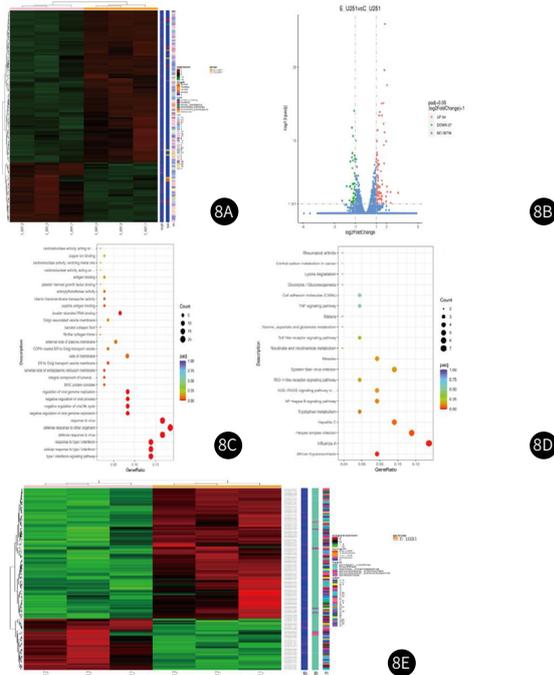


图8A-图8E 通过RNA-Seq测序分析U251胶质瘤细胞中CRY1敲低的表达谱;图8A, CRY1 U251干扰的胶质瘤细胞和干扰对照的胶质瘤细胞中差异表达基因(DEGs)的分层聚类;图8B CRY1 U251干扰的胶质瘤细胞和U251干扰对照的胶质瘤细胞之间差异表达基因(DEGs)的火山图谱;图8C-D DEGs的KEGG富集分析和GO分类分析,显示具有统计学意义差异的项的分布(Fisher精确检验, P值调整使用本杰明-霍赫伯格程序,用颜色尺度表示);图8E 热图显示了与细胞凋亡、调节细胞免疫、抗病毒、增强细胞毒作用、促白细胞趋化和抗细胞增殖相关的DEGs。

3 讨论

众所周知,昼夜节律的破坏对心血管疾病、癌症、代谢综合征和衰老等等病理学产生极其重要的影响,且基因表型的时辰特异性可能作为影响肿瘤生长,提高肿瘤的治疗效果^[13]。CRY1(cryptochrome circadian regulator 1)是一个关键的昼夜节律基因。在啮齿类动物中,大约有7%的昼夜节律基因调节细胞增殖或凋亡^[14],24小时的昼夜节律形成的内源性时钟系统以一种组织特异性的方式调节昼夜节律基因的转录^[15]。昼夜节律基因CRY1作为转录阻遏物的核心时钟基因,形成反馈环的负肢,并与CLOCK | NPAS2-ARNTL/BMAL1 | ARNTL2/BMAL2异二聚体相互作用抑制其活性,从而负调节其自身的表达。同时,CRY1作为分子守门人以维持CLOCK-ARNTL/BMAL1处于平衡和抑制状态,直到适当的转录激活时间然后抑制CLOCK-ARNTL/BMAL1诱导的BHLHE40/DEC1转录。

神经胶质瘤作为中枢神经系统恶性肿瘤^[16-17],预后极差^[18-19],目前,临床诊断主要依靠磁共振成像(MRI)检查等影像学诊断方法

胶质瘤,磁共振弥散加权成像(DWI)、磁共振弥散张量成像(DTI)、磁共振灌注成像(PWI)、磁共振波谱成像(MRS)、功能磁共振成像(fMRI)、正电子发射计算机断层显像(PET)等对脑胶质瘤的鉴别诊断及治疗效果评价有重要意义。 T_1WI 表现为等信号或低信号, T_2WI 和FLAIR表现为高信号,DWI部分病灶可呈高信号。随着生物信息学对胶质瘤特异性表达基因筛查出的昼夜节律基因CRY1与胶质瘤的关系的不断发展,昼夜节律基因CRY1在其表达中表现出昼夜节律性,并在参与分子靶点、细胞周期、凋亡等过程中产生振荡^[20],肿瘤治疗和研究有了新的突破,基因靶向治疗成为近年来肿瘤治疗和研究的热点,研究胶质瘤的发病机制、探索胶质瘤发生和转移中的关键分子事件为临床诊断和预后寻找新的指标,免疫特异性疗法以及为靶向药物治疗寻找新的靶点至关重要。

综上所述,生物钟基因CRY1在胶质瘤中表现为高表达水平,且CRY1的高表达水平与胶质瘤较差的临床病理特征和不良预后密切相关。筛查发现CRY1具有较高的免疫浸润率,则对免疫治疗的敏感性更高,在RNA-Seq证明的许多分子病理过程中生物钟基因CRY1起着重要作用,因此昼夜节律基因CRY1在胶质瘤发生发展等生物学行为中发挥重要作用。至此,我们的研究提供了强有力的证据,表明CRY1可能是一种新的生物标志物的潜在靶点,对胶质瘤免疫治疗生物标志物具有潜在意义。

参考文献

- [1]Reszka E,Zienoldddy S.Epigenetic basis of circadian rhythm disruption in cancer[J].Methods Mol Biol,2018,1856:173-201.
- [2]Bass J,Takahashi JS.Circadian integration of metabolism and energetics[J].Science 2010,330:1349-1354.
- [3]Haus EL,Smolensky MH.Shift work and cancer risk:potential mechanistic roles of circadian disruption,light at night,and sleep deprivation[J].Sleep Med Rev,2013,17:273-284.
- [4]Zhou B,Zhang Y,Zhang F,et al.CLOCK/BMAL1 regulates circadian change of mouse hepatic insulin sensitivity by SIRT1[J].Hepatology,2014,59:2196-2206.
- [5]Balça-Silva J,Matias D,Carmo AD, et al.Cellular and molecular mechanisms of glioblastoma malignancy:implications in resistance and therapeutic strategies[J].Semin Cancer Biol,2019,58:130-141.
- [6]Chen R,Smith-Cohn M,Cohen A L,et al.Glioma subclassifications and their clinical significance[J].Neurotherapeutics,2017,14:284-297.
- [7]Miller J J,Shih H A,Andronesi O C,et al.Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma:evolving clinical and therapeutic implications[J].Cancer,2017,123:4535-4546.
- [8]Levi F,Okyar A,Dulong S,et al.Circadian timing in cancer treatments[J].Ann Rev Pharmacol Toxicol,2010,50:377-421.
- [9]Levi F,Focan C,Karaboue A,et al.Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics[J].Adv Drug Deliv Rev,2007,59:1015-1035.
- [10]Chung S,Son GH,Kim K.Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid:Its regulation and clinical implications[J].Biochim Biophys Acta,2011,1812(5):581-591.
- [11]Cerami E,Gao J,Dogrusoz U,et al.The cBio cancer genomics portal:an open platform for exploring multidimensional cancer genomics data[J].Cancer Discov,2012,2(5):401-404.
- [12]Gao J,Aksoy BA,Dogrusoz U,et al.Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J].Sci Signaling,2013,6(269):p11.
- [13]Fu L,Kettner NM.The circadian clock in cancer development and therapy[J].Prog Mol Biol Transl Sci,2013,119:221-282.
- [14]Takahashi JS,Hong HK,Ko CH,et al.The genetics of mammalian circadian order and disorder:Implications for physiology and disease[J].Nat Rev Genet,2008,9(10):764-775.
- [15]Ueda HR,Hayashi S,ChenW,et al.System-level identification of transcriptional circuits underlying mammalian circadian clocks[J].Nat Genet,2005,37:187-192.
- [16]Porter KR,McCarthy BJ,Freeles S,et al.Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age,gender,behavior, and histology[J].Neuro-Oncology,2010,12:520-527.
- [17]Jiang T,Tang GF,Lin Y,et al.Prevalence estimates for primary brain tumors in China:a multi-center cross-sectional study[J].Chinese Med J-Peking,2011,124:2578-2583.
- [18]Bartek J,Mistrik M,Bartkova J.Thresholds of replication stress signaling in cancer development and treatment[J].Nat Struct Mol Biol,2012,19:5-7.
- [19]Cloughesy if,cavenee wk,mischel ps.glioblastoma:from Molecular Pathology to Targeted Treatment[J].Annu Rev Pathol-Mech,2014,9:1-25.
- [20]Levi F,Okyar A,Dulong S,et al.Circadian timing in cancer treatments[J].Ann Rev Pharmacol Toxicol,2010,50:377-421.

(收稿日期:2023-03-04)

(校对编辑:谢诗婷)