

· 论著 · 系统性疾病 ·

TRMT112在泛癌中的表达及其与预后和免疫浸润的关系*

杨 敏^{1,2} 任书纬^{1,2} 郑 丽^{1,2,*}

1.中山大学附属第六医院临床检验科(广东 广州 510000)

2.广州市黄埔区中六生物医学创新研究院(广东 广州 510000)

【摘要】目的 分析tRNA甲基转移酶112(TRMT112)在泛癌中的表达水平，并深入探索TRMT112与预后及免疫浸润之间的关系。方法 从多个数据库获取泛癌的基因表达谱和临床预后信息。利用GSCA数据库和TIMER2数据库分析TRMT112与肿瘤浸润免疫细胞、肿瘤增殖及肿瘤上皮间质转化(EMT)的相关性。最后对TRMT112相关基因进行了功能富集分析。结果 在这33种类型的肿瘤中，有19种类型的肿瘤与相应的正常组织之间TRMT112的表达存在显著差异。生存分析表明，TRMT112与不同肿瘤的预后密切相关。进一步分析表明，TRMT112与增殖标志物和EMT标志物的表达呈显著正相关。此外，免疫浸润分析显示，TRMT112与肿瘤微环境(TME)的不同细胞，特别是T细胞、癌相关成纤维细胞(CAFs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)等呈现出一定的相关性。结论 我们的研究揭示了TRMT112作为致癌基因发挥作用，可作为预后和免疫浸润的生物标志物，为其在各种肿瘤中的致癌作用提供了全面的认识。

【关键词】tRNA甲基转移酶112；泛癌；预后；免疫浸润

【中图分类号】R730.7

【文献标识码】A

【基金项目】国家自然科学基金资助项目(82203703)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2026.5.061

A Comprehensive Pan-cancer Analysis Revealing TRMT112 as an Oncogene in Human Cancers*

YANG Min^{1,2}, REN Shu-wei^{1,2}, ZHENG Li^{1,2,*}

1.Department of Laboratory Medicine, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

2.Biomedical Innovation Center, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

Abstract: Objective To analyze the expression of tRNA methyltransferase 112 (TRMT112) in pan-cancer, and to explore potential mechanism of TRMT112 in the prognosis and immune infiltration of pan-cancer. **Methods** Pan-cancer gene expression profiles and clinical prognosis information were obtained from different databases. GSCA and TIMER2 databases were used to analyze the correlation between TRMT112 and markers of infiltrating immune cells, proliferation and epithelial-mesenchymal transition (EMT). Finally, functional enrichment analysis of TRMT112-related genes was performed. **Results** There were significant differences in TRMT112 expression between 19 of the 33 tumor types and their corresponding normal tissues. Survival analysis showed that TRMT112 was closely related to the prognosis of different tumors. Furthermore, TRMT112 was significantly and positively correlated with the expression of proliferation and EMT markers. In addition, immune infiltration analysis showed that TRMT112 showed a certain correlation with different cells in the tumor microenvironment (TME), especially T cells, cancer-associated fibroblasts (CAFs), and tumor-associated macrophages (TAM). **Conclusion** Our study reveals that TRMT112 functions as an oncogene and can be used as a biomarker of prognosis and immune infiltration, providing a comprehensive understanding of its oncogenic role in various tumors.

Keywords: TRMT112; Pan-Cancer; Prognosis; Immune in Filtration

甲基化是一种重要的表观遗传调控，可以将甲基转移到细胞内的各种底物上，如核酸、蛋白质等^[1]。甲基化是一个由多种甲基转移酶(MTases)控制的可逆过程，在许多细胞过程中起着重要的调节作用。甲基化与去甲基化在包括肿瘤在内的许多疾病中发挥着非常重要的作用^[2-3]。

TRMT112是参与rRNA、tRNA和蛋白质甲基化的各种甲基转移酶的辅助因子和激活剂，在多种组织和器官中普遍表达，参与癌症的发生发展^[4]。如TRMT112/WBSCR22/ISG15轴在胰腺癌中发挥抑癌作用^[5]。NGAMT1-TRMT112异源二聚体在前列腺癌中发挥甲基转移酶的作用^[6]。在本研究中，我们基于多个数据库对TRMT112进行泛癌分析，并对其与肿瘤预后、免疫浸润、肿瘤增殖及EMT进行了全面分析，探讨了潜在的机制和作为肿瘤预后生物标志物的可能性。

1 资料与方法

1.1 基因表达分析 在TIMER2.0网站(<http://timer.cistrome.org/>)获取TCGA数据库的33种肿瘤中TRMT112的表达量，并与对应的正常组织进行比较。对于一些没有正常对照组的肿瘤，使用GEPIA2在线工具(<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>)进行补充。

在UALCAN网站(<http://ualcan.path.uab.edu/index.html>)在线比较CPTAC数据库中的肿瘤组织与对应正常组织TRMT112的蛋白表达差异。

1.2 预后分析 在GEPIA2网站获取肿瘤不同病理分期TRMT112的表达。同时，使用UALCAN网站分析TRMT112与不同肿瘤预后的关系。

1.3 基因变异与DNA甲基化分析 在cBioPortal平台(<https://www.cbioportal.org/>)获取不同肿瘤中TRMT112的基因突变频率。使用GSCA在线工具(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/GSCA/#/>)分析

【第一作者】杨 敏，女，主管技师，主要研究方向：临床检验。E-mail: yangm259@mail.sysu.edu.cn

【通讯作者】郑 丽，女，主管技师，主要研究方向：医学检验。E-mail: zhengli6@mail.sysu.edu.cn

TRMT112基因的CNV(Copy Number Variation)和甲基化状态。

1.4 功能富集分析 首先使用STRING数据库(<https://cn.string-db.org/>)来绘制TRMT112共表达网络。在GEPIA2网站获得与TRMT112相关的前100个蛋白。并使用TIMER2网站绘制它们之间的关系热图。GO分析和KEGG分析采用R软件的clusterProfiler包进行分析。

1.5 基因相关性分析 使用TIMER2网站绘制TRMT112与增殖标记物(PCNA和MKI67)和EMT标记物(VIM、TEIST1、SNAI1、SNAI2、FN1和CDH2)在各种肿瘤中的表达相关性热图。

1.6 免疫浸润分析 使用GSCA网站分析TRMT112与免疫浸润细胞之间的相关性。同时使用TIMER2网站对TRMT112与CAFs和免疫浸润细胞之间的相关性进行分析。

2 结果

2.1 不同肿瘤中TRMT112的mRNA和蛋白表达分析 为了探讨TRMT112的表达与肿瘤的相关性,我们分析了TRMT112在不同肿瘤间、肿瘤与相应癌旁正常组织间的mRNA表达水平。如图1A所示, TRMT112 mRNA在15种肿瘤组织中的表达水平显著高于正常组织($P<0.05$),如膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA)、乳腺癌(breast invasive carcinoma, BRCA)、胆管癌(cholangiocarcinoma, CHOL)、胸腺瘤(thymoma, THYM)和弥漫大B细胞淋巴瘤(lymphoid neoplasm diffuse large b-cell Lymphoma, DLBC)等,提示了TRMT112在这些肿瘤中的促癌作用。然而, TRMT112在肾嫌色细胞瘤(kidney chromophobe, KICH)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, LAML)肿瘤组织中表达下调。

然后,我们分析了TRMT112蛋白在各种肿瘤中的表达水平。结果显示, TRMT112在肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、结肠癌(colon cancer)、多形成性胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)和卵巢癌(ovarian cancer)肿瘤组织中的表达水平均高于正常组织,如图1B所示。

2.2 TRMT112在不同肿瘤中的预后分析 我们进一步评估了TRMT112表达与癌症病理分期的相关性,发现在KICH等4种肿瘤中,随着病理分期增加,TRMT112表达上调(图1C)。随后,我们分析了TRMT112表达水平与生存的关系,结果显示, TRMT112表达升高在肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)、HNSC、脑低级别胶质瘤(brain lower grade glioma, LGG)、肝细胞肝癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)、胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD)中的总生存期(overall survival, OS)较差,而在CHOL、HNSC、KIRC、肾乳头状细胞癌(kidney renal papillary cell carcinoma, KIRP)、LGG、前列腺癌(prostate adenocarcinoma, PRAD)中的无病生存期(disease free survival, DFS)较差(图1D)。

2.3 TRMT112的基因变异和甲基化分析 TRMT112在子宫肉瘤(uterine carcinosarcoma, UCS)中的基因变异频率最高,为7.02%。此外,我们分析了TRMT112 mRNA表达与拷贝数变异之间的相关性,其中在20种肿瘤中存在显著的正相关关系,尤其是BRCA、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)和肉瘤(sarcoma, SARC)($FDR<0.05$)。同时,我们还分析了TRMT112 DNA甲基化与mRNA表达之间的相关性,结果显示在25种肿瘤中它们

之间存在负相关关系($FDR<0.05$)(图2A)。

2.4 TRMT112的功能富集分析 为了进一步探索TRMT112在癌变过程中的潜在分子机制,我们构建了TRMT112共表达蛋白的PPI网络。同时,在GEPIA2数据库获取的与TRMT112表达相关的前100个蛋白,其中显著正相关的前5个基因分别为FAU($R=0.54$)、PDX5($R=0.52$)、SCYL1($R=0.5$)、TMEM258($R=0.51$)、ZNHIT2($R=0.5$)。此外,结果(图2B)显示,在大多数肿瘤中,TRMT112的表达与上述5个基因中的4个呈正相关,其中TIMER2数据库中没有TMEM258的相关数据。然后,我们对这前100个基因进行了功能富集分析。KEGG结果提示与核糖体途径密切相关。GO结果显示,主要与RNA剪接、线粒体内膜、核糖体结构组成等。

2.5 TRMT112的表达与免疫浸润的相关性分析 浸润性免疫细胞是TME的重要组成部分,与肿瘤免疫抑制和远处转移均密切相关。因此,我们分析了TRMT112与免疫浸润细胞之间的关系。结果显示(图2C),在LGG、甲状腺癌(Thyroid Carcinoma, THCA)、子宫内膜癌(Uterine Corpus Endometrial Carcinoma, UCEC)、睾丸癌(Testicular Germ Cell Tumors, TGCT)、BRCA中TRMT112与免疫浸润呈正相关($FDR\leq 0.05$),在LUSC中TRMT112与免疫浸润呈负相关($FDR\leq 0.05$)。其中, TRMT112与CD8+T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、效应记忆T细胞等呈正相关; TRMT112与中枢记忆T细胞、Th17细胞、CD4+T细胞等呈负相关。CAFs是TME中最重要基质成分之一,可促进肿瘤生长、血管生成、侵袭和转移,并导致细胞外基质(ECM)重构和化疗耐药。我们使用4种不同的算法(TIDE、XCELL、MCPCOUNTER和EPIC)分析TRMT112表达与CAFs的关系。如图2D所示,在KIRP中TRMT112与CAFs呈显著正相关,而在LUSC和SARC中呈显著负相关。此外,我们还探讨了TRMT112与免疫细胞标志物TAM(tumor-associated macrophage)、单核细胞、M1巨噬细胞和M2巨噬细胞的关系。结果显示(图3A)在BRCA和BRCA-luma中, TRMT112与它们呈显著负相关($P<0.05$)。

2.6 TRMT112的表达与肿瘤增殖及EMT基因的相关性分析 为了探索TRMT112在肿瘤中的潜在机制,我们对TRMT112与肿瘤增殖相关的标志物PCNA、MKI67的相关性进行了分析。如图3B所示,在KIRP、LGG、LIHC中TRMT112与PCNA、MKI67表达呈显著正相关($P<0.05$)。此外,我们还分析了TRMT112与EMT标志物Vimentin(VIM)、TWIST1、Snail1(SNAI1)、Snail2(SNAI2)、纤维连接蛋白(FN1)和N-cadherin(CDH2)表达的相关性,结果显示,在PAAD和PRAD中TRMT112与这些EMT标记物的表达均呈显著正相关(图3C)。

3 讨论

本研究结合多个数据库从多角度综合分析了TRMT112在泛癌中的作用。结果显示, TRMT112在大多数肿瘤中都是高表达。TRMT112作为甲基转移酶的辅因子和激活因子,在肿瘤发生发展中发挥着重要的作用。在胰腺癌中,过表达WBSCR22和TRMT112能够通过转录调控ISG15,从而抑制肿瘤细胞增殖、侵袭和成瘤^[5]。TRMT112位于细胞核和细胞质中,与甲基转移酶相互作用并形成复合体,在细胞进程中发挥不同的作用。在本研究中,在结肠癌等6种肿瘤中TRMT112蛋白表达上调。因此,我们后期可以进行深入分析TRMT112在它们中是否发挥重要作用以及具体的作用机制。

我们对TRMT112在不同肿瘤中生存预后也进行了分析,结果显示,在HNSC和LGG中, TRMT112表达上调与不良预后相关。

为了进一步研究其中的潜在机制,我们分析了TRMT112与肿瘤增殖标记(PCNA和MKI67)和EMT标记(VIM、TWIST1、SNAI2、SNAI1、FN1和CDH2)的相关性。发现TRMT112在COAD、KIRP、LGG、LIHC和PAAD中表达与PCNA和MKI67呈正相关。此外,在HNSC、PAAD和READ中,TRMT112的表达与EMT标志物显著相关。提示TRMT112可能在肿瘤中起重要的促癌作用。在胶质瘤中,WBSCR22的过表达上调Akt/GSK3 β / β -catenin信号通路,与不良预后密切相关^[7]。因此,TRMT112是否影响WBSCR22的表达或蛋白稳定性,或是否存在其他机制还有待探索。

基因变异作为肿瘤进展的一个重要方式,有可能是TRMT112的另一个潜在机制。遗传变异分析结果显示,在大多数肿瘤中,TRMT112基因变异以拷贝数扩增为主。同时,TRMT112与基因甲基化呈负相关。提示DNA拷贝数扩增和基因甲基化可能是肿瘤中TRMT112表达上调的潜在机制。

CAFs作为TME最重要的组成部分,可促进肿瘤细胞增殖和迁移^[8-9]。本研究分析了TRMT112与CAFs的相关性。结果显示,在KIRP、COAD和PAAD中,TRMT112与CAFs呈正相关。因此,TRMT112可能参与了CAFs的激活和转化,从而起到促癌的作用。

TME是一个极其复杂的系统,主要由肿瘤细胞、浸润性免疫细胞、癌症相关基质细胞和多种信号分子组成,TME特征甚至可作为评估患者是否响应免疫治疗以及预后的评价指标^[10]。本研究结果表

明,TRMT112在肿瘤免疫中发挥着重要作用。在大多数肿瘤中,TRMT112的表达与CD8+T细胞、 $\gamma\delta$ T细胞、效应记忆T细胞等呈正相关,与中枢记忆T细胞、Th17细胞、CD4+T细胞等呈负相关。CD8+T细胞作为抗肿瘤免疫最关键的成分,主要诱导肿瘤细胞凋亡,不同类型的CD8+T细胞在肿瘤中发挥着不同的作用^[11]。Treg细胞是一类具有免疫抑制功能的淋巴细胞,Foxp3+Treg细胞和CAFs的浸润与预后不良相关^[12]。此外,Th17细胞在肿瘤中的功能受到微环境的影响,既具有促癌活性,也具有抑癌活性。其中,Treg/Th17的平衡是癌症的一个关键因素^[13]。受不同的TME细胞因子的影响,巨噬细胞主要分化成两种不同类型,M1型和M2型。M1型具有抗肿瘤活性,M2型具有促肿瘤作用。结果显示,在大多数肿瘤中,TRMT112与它们呈负相关。TAMs能够介导对化疗的耐药性^[14],化疗后TAMs极化成M2型并聚集在肿瘤血管周围,促进VEGF的释放从而促进肿瘤血运重建和复发^[15]。综上所述,TRMT112介导的免疫浸润可能是其在肿瘤中发挥作用的一个重要途径。

虽然本研究对于TRMT112的泛癌研究结合了多个数据库的信息,但是仍停留在理论层面,需要通过实验进一步进行验证。综上所述,本研究阐明了TRMT112与肿瘤的发生发展以及预后有关,且与肿瘤增殖,EMT和免疫浸润密切相关,揭示了TRMT112作为肿瘤临床治疗预后指标的潜力,同时也为进一步揭示其在肿瘤中的潜在机制提供了理论指导。

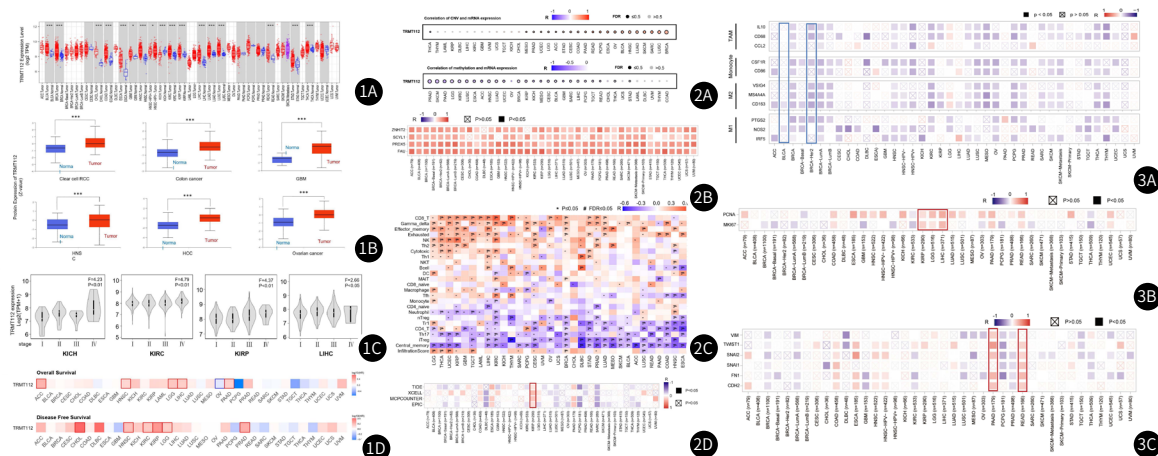


图1 图1A: TRMT112在不同肿瘤组织及正常组织中mRNA的表达。图1B: TRMT112在不同肿瘤组织及正常组织中的蛋白表达。图1C: TRMT112在各肿瘤不同病理分期的表达情况。图1D: TRMT112在各肿瘤中的OS和DFS分析。*, P<0.05; **, P<0.01; ***, P<0.001。**图2** 图2A: TRMT112表达与拷贝数变异及DNA甲基化的相关性分析。图2B: 在各肿瘤中, TRMT112与相关性前5基因中的相关性热图。图2C: TRMT112表达与肿瘤浸润免疫细胞的相关性热图。图2D: TRMT112表达与CAFs的相关性热图。**图3** 图3A: TRMT112与TAMs、单核细胞、M1巨噬细胞、M2巨噬细胞的相关性热图。图3B: TRMT112表达水平与增殖标志物的相关性热图。图3C: TRMT112表达水平与EMT标志物的相关性热图。

参考文献

- [1]Kachroo P, Morrow J D, Vyhlidal C A, et al. DNA methylation perturbations may link altered development and aging in the lung[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(2): 1742-1764.
- [2]Hogan C A, Gratz S J, Dumouchel J L, et al. Expanded tRNA methyltransferase family member TRMT9B regulates synaptic growth and function[J]. EMBO Rep, 2023, 24(10): e56808.
- [3]McGuffey J C, Jackson-Litteken C D, Di Venanzio G, et al. The tRNA methyltransferase TrmB is critical for Acinetobacter baumannii stress responses and pulmonary infection[J]. mBio, 2023, 14(5): e0141623.
- [4]Brumele B, Mutso M, Telanne L, et al. Human TRMT112-methyltransferase network consists of seven partners interacting with a common co-factor[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(24): 22.
- [5]Khan A A, Huang H, Zhao Y, et al. WBSCR22 and TRMT112 synergistically suppress cell proliferation, invasion and tumorigenesis in pancreatic cancer via transcriptional regulation of ISG15[J]. Int J Oncol, 2022, 60(3): 3.
- [6]Metzger E, Wang S, Urban S, et al. KMT9 monomethylates histone H4 lysine 12 and controls proliferation of prostate cancer cells[J]. Nat Struct Mol Biol, 2019, 26(5): 361-371.
- [7]Chi Y, Liang Z, Guo Y, et al. WBSCR22 confers cell survival and predicts poor prognosis in glioma[J]. Brain Res Bull, 2020, 161: 1-12.
- [8]Cords L, de Souza N, Bodenmiller B. Classifying cancer-associated fibroblasts—the good, the bad, and the target[J]. Cancer Cell, 2024, 42(9): 1480-1485.

- [9]Chhabra Y, Weeraratna A T. Fibroblasts in cancer: unity in heterogeneity[J]. Cell, 2023, 186(8): 1580-1609.
- [10]de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374-403.
- [11]van der Leun A M, Thommen D S, Schumacher T N. CD8(+) T cell states in human cancer: insights from single-cell analysis[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(4): 218-232.
- [12]Kinoshita T, Ishii G, Hiraoka N, et al. Forkhead box P3 regulatory T cells coexisting with cancer associated fibroblasts are correlated with a poor outcome in lung adenocarcinoma[J]. Cancer Sci, 2013, 104(4): 409-415.
- [13]Cartes-Velasquez R, Vera A, Torres-Quevedo R, et al. The immunomodulatory role of vitamin D in regulating the Th17/Treg balance and epithelial-mesenchymal transition: a hypothesis for gallbladder cancer[J]. Nutrients, 2024, 16(23): 23.
- [14]Zhang L, Lu X, Xu Y, et al. Tumor-associated macrophages confer colorectal cancer 5-fluorouracil resistance by promoting MRP1 membrane translocation via an intercellular CXCL17/CXCL22-CCR4-ATF6-GRP78 axis[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(9): 582.
- [15]Hughes R, Qian B Z, Rowan C, et al. Perivascular M2 macrophages stimulate tumor relapse after chemotherapy[J]. Cancer Res, 2015, 75(17): 3479-3491.

(收稿日期: 2026-02-01)

(校对编辑: 江丽华)

(排版编辑: 刘淮嘉)