

## TRIM47

孙露<sup>1</sup>,梁若飞<sup>1,2</sup>

(1.川北医学院临床医学系,四川南充 637100;

2.川北医学院附属医院神经外科,四川南充 637002)

**摘要:**目的 探讨 TRIM47(tripartite motif 47)在多形性胶质母细胞瘤(GBM)中的表达及其临床意义。方法 于 ONCOMINE 数据库和 GEPIA 数据库中检索关于 TRIM47 的信息,并对获得的资料进行整合,分析 TRIM47 在 GBM 与正常对照组中的表达情况,通过 GEPIA 数据库分析 TRIM47 在 GBM 中的表达与预后的相关性。结果 GBM 中 TRIM47 的 mRNA 表达高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );TRIM47 基因水平低表达者总生存期较高表达者更长( $HR=1.8$ ,  $P=0.0014$ ),而对患者的无病生存期无影响( $HR=1.1$ ,  $P=0.64$ )。结论 TRIM47 基因在 GBM 组织中呈高表达,其表达水平对 GBM 患者预后的预测具有重要意义。

**关键词:**TRIM47;多形性胶质瘤;总生存期;无病生存期

**中图分类号:**R739.41;R730.231

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.04.002

**文章编号:**1006-1959(2022)04-0006-04

### Expression of TRIM47 Gene in Glioblastoma Based on Database Analysis and its Clinical Significance

SUN Lu<sup>1</sup>,LIANG Ru-fei<sup>1,2</sup>

(1.Department of Clinical Medicine,North Sichuan Medical College,Nanchong 637100,Sichuan,China;

2.Department of Neurosurgery,Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College,Nanchong 637002,Sichuan,China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of tripartite motif 47 (TRIM47) in glioblastoma multiforme (GBM) and its clinical significance. **Methods** The information about TRIM47 was retrieved from ONCOMINE database and GEPIA database, and the obtained data were integrated to analyze the expression of TRIM47 in GBM and normal control group. The correlation between the expression of TRIM47 in GBM and prognosis was analyzed by GEPIA database. **Results** The mRNA expression of TRIM47 in GBM was higher than that in the normal control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Patients with low TRIM47 gene expression had longer overall survival ( $HR=1.8$ ,  $P=0.0014$ ), but had no effect on disease-free survival ( $HR=1.1$ ,  $P=0.64$ ). **Conclusion** TRIM47 gene is highly expressed in GBM tissues, and its expression level is of great significance in predicting the prognosis of GBM.

**Key words:**TRIM47;Glioblastoma multiforme;Overall survival;Disease-free survival

多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是星形胶质细胞瘤中级别最高且最具侵袭性、最为常见的成人颅内恶性肿瘤,具有高血管密度这一显著特征,世界卫生组织分级达Ⅳ级<sup>[1]</sup>。GBM与其他系统的恶性肿瘤生长方式相同,在人体脑组织生长时常侵犯周围正常组织,浸润性强,与正常组织无明显界限这一特点导致通过外科手术完全切除肿瘤十分困难,临床治疗难度极大且复发率极高<sup>[2]</sup>。目前临床治疗 GBM 常采用手术联合放化疗等综合治疗措施,但 GBM 患者的预后仍不佳,患者 2 年生存率约为 34%,中位生存期不足 15 个月<sup>[3]</sup>。近年来,精准医学兴起,个体化基因组学研究得到迅速发展,大量研究试图从基因水平探索 GBM 的发生、发展过程中相关分子机制。TRIM47(tripartite motif 47)属于三结构域蛋白家族,该家族特点之一是均具有 RB-BC 结构,包含有 80 多个成员,其分布广泛,在多细

胞真核生物中几乎都存在。大量研究表明<sup>[4-5]</sup>,它们参与了正常细胞的重要生命活动,包括胞内信号的转导、细胞生长及凋亡的调节过程等。TRIM47 在多种恶性肿瘤中表达异常,不仅在肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移等恶性生物学行为中发挥着重要作用,还对肿瘤患者的预后有不同程度的影响。目前,已有研究发现在前列腺癌组织中,TRIM47 基因表达上调,因其是预测前列腺癌患者预后的重要影响因素,故该基因有可能成为前列腺癌的新治疗靶点<sup>[6]</sup>,而在非小细胞肺癌的研究中表明 TRIM47 过表达与该疾病的不良预后相关<sup>[7]</sup>。也有学者发现在乳腺癌组织和细胞系中存在 TRIM47 显著上调的情况,其通过实验证明下调 TRIM47 基因时,可经由抑制 PI3K/Akt 信号通路来明显抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭以及迁移等生物学活动<sup>[8]</sup>。然而,目前关于 TRIM47 在 GBM 中的作用情况及其对患者预后价值的报道较少。为此,本研究旨在分析 TRIM47 在 GBM 中的表达情况,同时探讨 TRIM47 基因表达对患者预后的影响,从分子水平进一步为探索 GBM 治疗方案提供思路。

### 1 资料与方法

**1.1 资料来源** 利用 ONCOMINE 数据库(<https://www.oncomine.org/>)检索并提取 TRIM47 在 GBM 中表达的

基金项目:1. 南充市科学技术和知识产权局资助项目(编号:18SXHZ0347);2. 川北医学院博士科研启动基金项目(编号:CBY18-QD04);3. 川北医学院附属医院科研发展计划项目(编号:2021JC003)

作者简介:孙露(1998.9-),女,四川武胜县人,本科

通讯作者:梁若飞(1988.9-),男,四川西充县人,博士,讲师,主要从事神经系统肿瘤的研究

相关信息,检索条件为:①Gene:TRIM47;②Analysis Type:Cancer vs. Normal Analysis; ③Cancer Type: Glioblastoma;④Data Type:mRNA;⑤临界值设定条件为 ( $P$ -value  $<10^{-4}$ , FOLD CHANGE  $>2$ , GENE RANK=Top 10%)。进一步在 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)验证 TRIM47 在 GBM 中的表达情况,设置检索条件为:①Cancer:Glioblastoma; ②Gene:TRIM47;③Matched Normal data:Match TCGA normal and GTEx data。然后在 GEPIA 数据库中分析 TRIM47 表达情况对胶质母细胞瘤患者预后的影响,筛选条件如下:①Cancer:Glioblastoma multi-forme;②Gene:TRIM47;③Survival:Overall survival; ④Survival:Disease free survival。

1.2 方法 比较 TRIM47 基因在胶质母细胞瘤与正常对照组中的表达情况,采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,通过对数秩检验(Log-rank test)分析。在 ONCOMINE 数据库中对各项研究中正常脑组织及 GBM 组织中 TRIM47 基因表达差异进行荟萃分析。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 TRIM47 在不同类型肿瘤中的表达 经检索, ONCOMINE 数据库中共收集 263 个 TRIM47 在人体各组织器官肿瘤中的研究结果,有 14 个研究结果与 TRIM47 表达相关,其中在脑及中枢神经系统肿瘤表达增高的有 5 项,关于乳腺癌的研究有 1 项,在淋巴瘤中过表达的有 6 项,关于胰腺癌的研究有 1 项,见图 1。

2.2 TRIM47 在 GBM 中的表达情况 ONCOMINE 数据库显示,TRIM47 mRNA 在 GBM 中的表达水平高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Lee 数据集显示,TRIM47 mRNA 在 GBM 中的表达较正常

神经干细胞升高 7.356 倍,见图 2;Sun 数据集显示, TRIM47 mRNA 在 GBM 中的表达较正常脑组织升高 2.829 倍,见图 3。荟萃以上 2 个数据集发现,与正常对照组比较,TRIM47 在 GBM 中呈高表达,见图 4。

2.3 GEPIA 数据库中 TRIM47 在 GBM 组织的表达情况 GEPIA 数据库中,TRIM47 mRNA 在 GBM 组织中的表达高于正常对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见图 5。

2.4 TRIM47 表达与 GBM 预后的关系 TRIM47 基因低表达者总生存期较高表达者更长( $HR=1.8$ ,  $P=0.0014$ ),见图 6;TRIM47 基因表达情况对患者的无病生存期无影响( $HR=1.1$ ,  $P=0.64$ ),见图 7。

Disease Summary for TRIM47

Analysis Type by Cancer	Cancer vs. Normal
Bladder Cancer	
Brain and CNS Cancer	5
Breast Cancer	1
Cervical Cancer	
Colorectal Cancer	
Esophageal Cancer	
Gastric Cancer	
Head and Neck Cancer	
Kidney Cancer	
Leukemia	
Liver Cancer	
Lung Cancer	
Lymphoma	6
Melanoma	
Myeloma	
Other Cancer	1
Ovarian Cancer	
Pancreatic Cancer	1
Prostate Cancer	
Sarcoma	
Significant Unique Analyses	14
Total Unique Analyses	263

图 1 不同类型肿瘤中 TRIM47 的表达情况

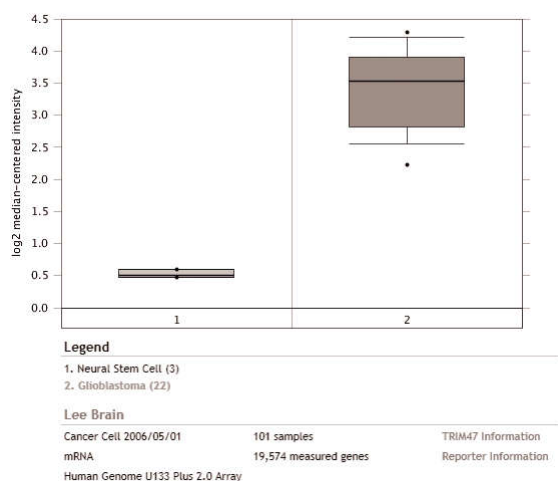


图 2 GBM 与神经干细胞中 TRIM47 的表达情况

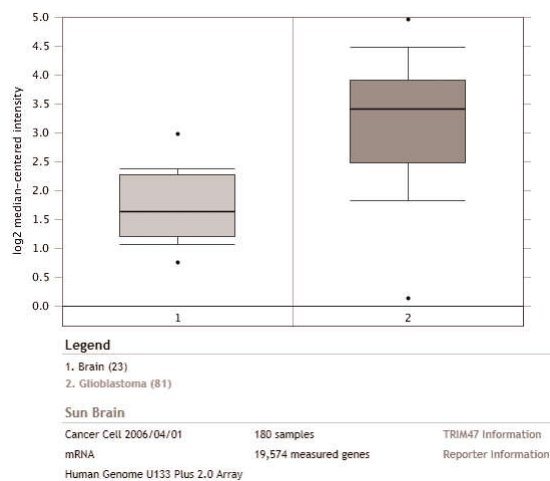


图 3 GBM 与脑组织中 TRIM47 的表达情况

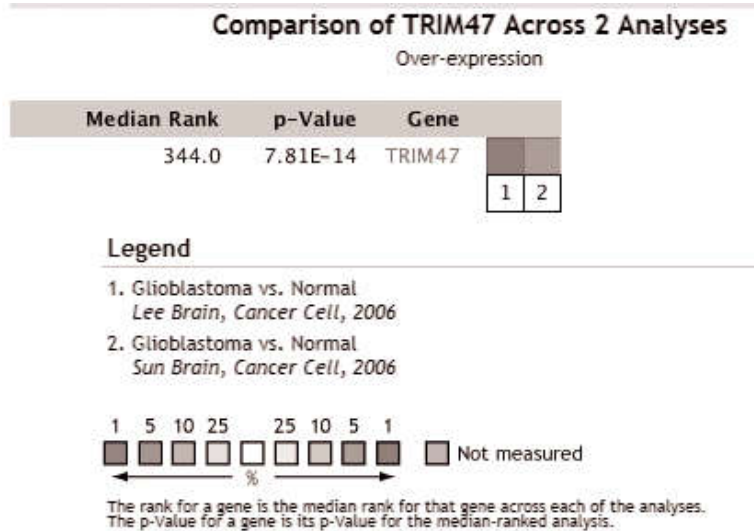


图 4 ONCOMINE 数据库中 TRIM47 mRNA 在 GBM 中的表达情况

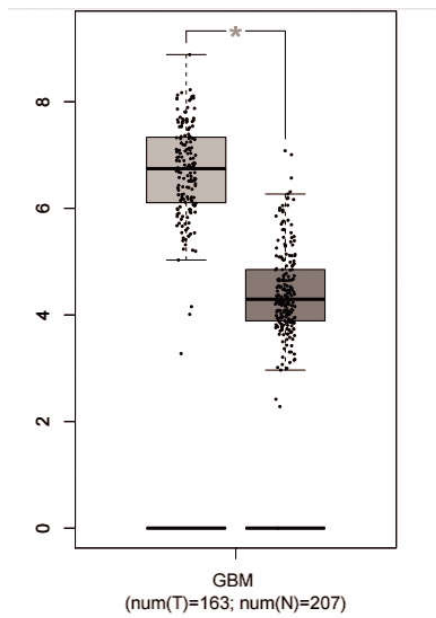


图 5 GEPIA 数据库中 TRIM47 在 GBM 及正常对照组的表达情况

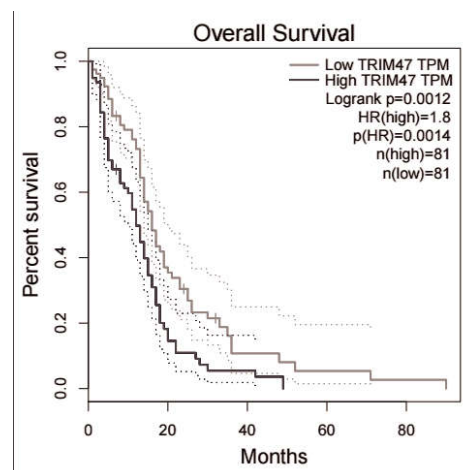


图 6 TRIM47 基因表达情况与患者总生存期的关系

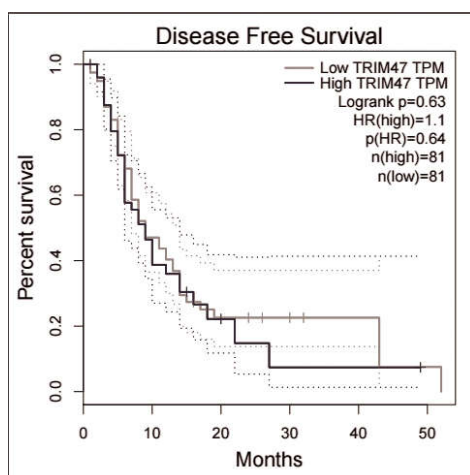


图 7 TRIM47 表达情况与患者无病生存期的关系

### 3 讨论

GBM 是最常见且具侵袭性的中枢神经系统原发性恶性肿瘤<sup>[9]</sup>,它呈浸润性生长、与正常脑组织无明显界限,具有浸润性强、恶性程度高、预后差等特点。多年来,临床对 GBM 患者的治疗以手术切除肿瘤为主,并结合术后放化疗作为辅助治疗措施<sup>[10]</sup>。当前神经外科的治疗手段融合神经导航、神经电生理监测与刺激、术中超声和磁共振等多模态技术,在一定程度上降低了手术相关致死率与病残率,虽然手术、电场、靶向药物、免疫等治疗方式不断精进,但 GBM 的复发率仍极高<sup>[11]</sup>。GBM 治疗难度大的重要原因在于目前对其分子水平上的结构与功能、代谢与调节过程的认知不够全面,故寻找具有明显疾病相关性的特殊基因来分析 GBM 的分子机制尤为迫切。

TRIM 家族在近年来受到越来越多的关注。研究发现,TRIM 家族蛋白除存在抗病毒功能<sup>[12]</sup>,参与病毒感染各阶段外,还影响细胞的增殖<sup>[13]</sup>、细胞分化<sup>[14]</sup>和凋亡<sup>[15]</sup>,参与肿瘤发生发展等生命过程。Liang Q 等<sup>[16]</sup>发现 TRIM47 在结直肠癌中表达上调,从而促进 SMAD4 的泛素化和降解。Azuma K 等<sup>[17]</sup>发现 TRIM47 的表达增加可作为乳腺癌患者三苯氧胺耐药相关的新的预后因素。韩玉栋<sup>[18]</sup>研究发现,TRIM47 在非小细胞肺癌患者中呈高表达,相比于对照组,SPC-A1 细胞过表达 TRIM47 可导致其增殖能力显著增强,而干扰该基因在 A549、H358 和 H460 细胞中的表达后,其增殖能力明显下降,这提示在非小细胞肺癌中 TRIM47 充当了癌基因的角色,TRIM47 还通过促进 NF $\kappa$ B 的激活诱导 EMT 发生,从而增强非小细胞肺癌的侵袭迁移能力。然而,TRIM47 基因在 GBM 中表达目前尚未完全明确。

作为目前世界上最大的整合数据挖掘分析平台及肿瘤基因芯片数据库,ONCOMINE 数据库<sup>[19]</sup>收录了极为丰富的信息资源,囊括 700 多个基因表达数据集、86 733 个人体肿瘤组织和正常人体组织样本的信息。而近万个肿瘤样本和 8587 个正常组织样本被收录在 GEPIA 数据库中,可在该数据库进行肿瘤组织中癌基因表达水平差异性分析与患者生存率关系分析<sup>[20]</sup>等。

本次研究发现,与正常对照组相比,TRIM47 基因在 GBM 组织中高表达,此后进一步于 GEPIA 数据库中检索验证,结果证实在 GBM 组织中 TRIM47 的表达水平高于正常组织。随后,通过 GEPIA 数据库进行在线生存分析,发现与 TRIM47 低表达患者相比,TRIM47 基因高表达的 GBM 患者总体生存期缩短,提示 TRIM47 表达升高可能是影响 GBM 患者预后的因素。

综上所述,TRIM47 基因在 GBM 组织中呈高表达,其表达水平对 GBM 患者的预后具有重要意义。

#### 参考文献:

- [1]Jiang T,Mao Y,Ma W,et al.CGCG clinical practice guidelines for the management of adult diffuse gliomas [J].Cancer Letters,2016,375(2):263-273.
- [2]文显梅.ZYXIN 在胶质母细胞瘤侵袭中的作用及机制研究[D].重庆:中国人民解放军陆军军医大学,2020.
- [3]杨治花,杨亚丽,刘晓莉,等.胶质母细胞瘤临床病理及预后因素分析[J].宁夏医学杂志,2020,42(12):1067-1070.
- [4]Tan G,Xiao Q,Song H,et al.Type I IFN augments IL-27-dependent TRIM25 expression to inhibit HBV replication [J].Cell Mol Immunol,2018,15(3):272-281.

- [5]Vunjak M,Versteeg GA.TRIM proteins [J].Current Biology,2019,29(2):R42-R44.
- [6]Fujimura T,Inoue S,Urano T,et al.Increased expression of tripartite motif (TRIM) 47 is a negative prognostic predictor in human prostate cancer [J].Clin Genitourin Cancer,2016,14 (4):298-303.
- [7]Han Y,Tian H,Chen P,et al.TRIM47 overexpression is a poor prognostic factor and contributes to carcinogenesis in non-small cell lung carcinoma[J].Oncotarget,2017,8(14):22730.
- [8]Wang Y,Liu C,Xie Z,et al.Knockdown of TRIM47 inhibits breast cancer tumorigenesis and progression through the inactivation of PI3K/Akt pathway [J].Chem Biol Interact,2020(317):108960.
- [9]Ostrom QT,Gittleman H,Liao P,et al.CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010-2014 [J].Neuro Oncol,2017,19(suppl\_5):v1-v88.
- [10]魏若伦,陈若琨,薛亚珂,等.胶质母细胞瘤的预后影响因素分析[J].中国微侵袭神经外科杂志,2018,23(9):393-396.
- [11]潘锋,诸一吕,姚丽娣,等.3D-ASL 技术在高级别脑胶质瘤术后复发诊断与鉴别诊断中的应用 [J].医学影像学杂志,2018,28(8):1234-1237.
- [12]Xue B,Li H,Guo M,et al.TRIM21 Promotes Innate Immune Response to RNA Viral Infection through Lys27-Linked Polyubiquitination of MAVS[J].J Virol,2018,92(14):e00321-18.
- [13]Wang C,Xu J,Fu H,et al.TRIM32 promotes cell proliferation and invasion by activating beta-catenin signalling in gastric cancer[J].J Cell Mol Med,2018,22(10):5020-5028.
- [14]韩杨.TRIM22 靶向调控 eIF4E 在白血病细胞粒系定向分化过程中的作用与机制[D].济南:济南大学,2017.
- [15]Song Y,Guo Q,Gao S,et al.Tripartite motif-containing protein 3 plays a role of tumor inhibitor in cervical cancer [J].Biochem Biophys Res Commun,2018,498(3):686-692.
- [16]Liang Q,Tang C,Tang M,et al.TRIM47 is up-regulated in colorectal cancer, promoting ubiquitination and degradation of SMAD4[J].Journal of Experimental & Clinical Cancer Research,2019,38(1):159.
- [17]Azuma K,Ikeda K,Suzuki T,et al.Increased expression of TRIM47 as a novel prognostic factor related to tamoxifen resistance of breast cancer patients [C]//CANCER SCIENCE.111 RIVER ST,HOBOKEN 07030-5774,NJ USA:WILEY,2018.
- [18]韩玉栋.TRIM47 基因在非小细胞肺癌中的功能及其机制研究[D].上海:上海交通大学,2017.
- [19]李瑞华,田国祥,郭晓娟,等.Oncomine 数据库的申请及基因信息挖掘[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(7):774-777.
- [20]闫小妮,田国祥,潘振宇,等.如何挖掘 GEPIA 数据库中研究数据并生成分析结果表达图[J].中国循证心血管医学杂志,2019,11(5):521-525.

收稿日期:2021-06-23;修回日期:2021-08-30

编辑/成森