

基于生信学方法分析 GSDM 基因家族在膀胱癌的 表达及临床意义

刘 坤,陈德春

(资阳市雁江区中医医院泌尿外科,四川 资阳 641300)

摘要:目的 探讨消皮素(GSDM)基因家族在膀胱癌中的表达及临床意义。方法 利用TCGA数据库对GSDM家族6个成员在膀胱癌组织及正常组织中的表达进行差异分析,并使用TISCH数据库在单细胞水平探索其在膀胱癌肿瘤微环境中各细胞的表达情况;进一步通过GEPIA2数据库探索GSDM基因家族与患者肿瘤分期的关系,并使用Kaplan-Meier Plotter数据库分析其与患者总体生存期的关系,通过单因素和多因素Cox回归分析探讨GSDM家族在膀胱癌中是否具有独立预测能力,利用GeneMANIA和STRING数据库构建蛋白互作网络,寻找与GSDM家族相互作用的蛋白,并对其进行基因功能富集分析,最后对GSDM基因家族进行免疫浸润分析。结果 GSDMB、GSDMC和GSDMD在膀胱癌中均高表达,其中GSDMB和GSDMD主要表达于恶性细胞中,随着TNM分期的增加,GSDMB及GSDME的表达量递减;生存分析显示,GSDMA、GSDMB、PJKV(DFNB59)的高表达的膀胱癌患者预后更佳,生存时间更长;功能富集分析显示,GSDM及互作基因主要富集于细胞焦亡等免疫相关的生物过程;Cox分析显示,GSDMB是BC患者预后的保护性因素,而年龄、T分期和TNM分期是BC患者预后的高危因素。结论 GSDM基因家族中的GSDMB和GSDMD在膀胱癌组织中呈高表达,并且主要定位于恶性细胞,其高表达与更好的预后相关。可能是通过诱导癌细胞的焦亡而发挥抗癌作用,具有作为预测膀胱癌预后的生物标志物和治疗靶点的潜力。

关键词:膀胱癌;消皮素;肿瘤微环境;生物标志物

中图分类号:R737.14

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2022.10.003

文章编号:1006-1959(2022)10-0014-07

Expression and Clinical Significance of GSDM Gene Family in Bladder Cancer Based on Bioinformatics Analysis

LIU Kun, CHEN De-chun

(Department of Urology, Ziyang Yanjiang District Chinese Medicine Hospital, Ziyang 641300, Sichuan, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression and clinical significance of GSDM gene family in bladder cancer. **Methods** TCGA database was used to analyze the differences in the expression of six members of GSDM family in bladder cancer tissues and normal tissues, and TISCH database was used to explore the expression of each cell in the tumor microenvironment of bladder cancer at the single cell level. The GEPIA2 database was further used to explore the relationship between GSDM gene family and tumor staging of patients, and the Kaplan-Meier Plotter database was used to explore the relationship between GSDM gene family and overall survival of patients. The single-factor and multi-factor Cox regression analysis was used to explore whether the GSDM family had independent predictive ability in bladder cancer. GeneMANIA and String databases were used to construct protein interaction network to find proteins interacting with the GSDM family, and the gene function enrichment analysis was performed. Finally, the immune infiltration analysis of the GSDM gene family was performed. **Results** GSDMB, GSDMC and GSDMD were highly expressed in bladder cancer. GSDMB and GSDMD were mainly expressed in malignant cells, and it was found that the expression of GSDMB and GSDME decreased with the increase of TNM stage. Survival analysis showed that GSDMA, GSDMB, PJKV (GSDMA) had higher prognosis and longer survival time. The results of functional enrichment analysis showed that GSDM and its interacting genes were mainly enriched in immune related biological processes such as cell death. Cox analysis showed that GSDMB was a protective factor for the prognosis of BC patients, while age, T stage and TNM stage were high risk factors for the prognosis of BC patients. **Conclusion** GSDMB and GSDMD in GSDM gene family are highly expressed in bladder cancer tissues, and are mainly located in malignant cells, and its high expression is related to better prognosis. It may have the potential as a biomarker and therapeutic target for predicting the prognosis of bladder cancer by inducing pyroptosis of cancer cells.

Key words: Bladder cancer; Decortin; Tumor microenvironment; Biomarkers

膀胱癌(bladder cancer, BC)是一种相对常见的癌症,在恶性肿瘤中排名第9位,在癌症死亡原因中排名第13位^[1]。BC在男性中的发病率是女性的4倍多,在全球范围内,男性的发病率为9.6/10万,女性的发病率为2.4/10万。尽管该病发病率在过去几十年里有所下降,但自1987年以来,BC死亡率一直稳

定在4.4/10万^[2]。BC的组织学类型包括尿路上皮癌、腺癌、小细胞癌、浆细胞样癌和鳞癌。在工业化国家,尿路上皮癌占有组织学类型的90%以上,根据临床分期,患者5年生存率在30%~70%^[3]。鉴于BC是一种高发病率、高恶性、高复发率以及花费巨大的疾病,大量针对BC的研究都取得了一定的进展。随着基因表达芯片技术的发展,人们可以更深入地研究疾病的分子机制。自消皮素(Gasdermin, GSDM)被发现以来,根据G家族成员的N端和CT端保守区域,已有6个基因被归类为Gasdermin家族成员,包括Gasdermin A(GSDMA)、B(GSDMB)、C(GSDMC)、D(GSDMD)、E(GSDME)/DFNA5和

作者简介:刘坤(1985.11-),男,四川资阳人,本科,主治医师,主要从事泌尿外科及男科疾病的微创手术治疗工作

通讯作者:陈德春(1980.3-),男,四川南充人,本科,副主任医师,主要从事泌尿外科及男科疾病的微创手术治疗工作

DFNB59。研究表明^[4], GSDM 参与上皮细胞发育、凋亡、焦亡、致癌作用和免疫相关疾病。其中细胞焦亡是一种炎症性、半胱天冬酶(caspase)依赖(caspase-1 或 caspase-4/-5/-11)的细胞死亡模式,由炎症小体(或焦亡小体)的形成引发,以应对感染或危险信号。这种死亡形式的特征是细胞膨胀并最终溶解^[5]。目前对 GSDM 的生物学功能和疾病相关性仍知之甚少。有证据表明, GSDM 在肿瘤细胞中被 caspase 激活后介导肿瘤坏死可以诱导强大的抗肿瘤免疫,这暗示了一种通过诱导肿瘤细胞焦亡来进行抗癌治疗的潜在策略,但其在 BC 中所起的作用及其具体的分子机制尚不清楚^[6]。因此本研究利用生物信息学方法分析 BC 患者中 GSDM 基因家族的表达,探讨其与临床病理之间的联系,旨在为了解癌细胞焦亡途径提供帮助,为临床的诊疗工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源 使用 UCSC Xena(<https://xena.ucsc.edu/>)数据库当中的“GDC TCGA Bladder Cancer (BLCA)”链接下载 408 例 BC 的 RNA-Seq 数据[该数据采用 $\log_2(\text{FPKM}+1)$ 进行标准化]以及 448 例 BC 样本的生存数据。将二者进行匹配并将生存信息不完整的 BC 患者排除在外,最终有 403 例 BC 患者纳入研究。

1.2 GSDM 基因在 BC 组织及正常组织中的表达 GEPIA2(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)数据库是一个交互式的网络工具,收录了癌症基因组图谱(TCGA)数据库中的癌症数据以及 GTEx 中的正常组织数据^[7]。本研究利用“Expression DIY”模块中的“Box Plot”功能探索 GSDM 基因家族在 BC 组织及正常组织中的差异表达。在疾病选择当中选取“BLCA(膀胱癌)”并选择“Match TCGA normal and GTEx data”按钮,依次输入 GSDM 家族各基因后运行得出 GSDM 家族在 BC 和正常膀胱组织当中的差异表达。“Stage Plot”功能用以探索 GSDM 基因家族与 BC 患者 TNM 分期的关系,同样在疾病选择中选取“BLCA”并依次输入 GSDM 家族各基因,运行后得出结果。

1.3 GSDM 基因在 BC 肿瘤微环境中各细胞的表达 TISCH(<http://tisch.comp-genomics.org>)数据库整合了 27 种癌症的单细胞测序数据,在单细胞水平上提供基因表达可视化^[8]。本研究使用 TISCH 数据库的“Gene”模块在单细胞水平探索 GSDMB 以及 GSDMD 在 BC 肿瘤微环境中各细胞的表达情况并用热图进行展示。

1.4 生存分析 根据 GSDM 各家族基因表达量的中位值将所得到的 403 例 BC 样本分为高、低表达组,进行 Kaplan-Meier 分析并使用 Logrank 检验。Ka-

plan-Meier Plotter(<https://kmplot.com/analysis/>)是一个用于分析基因表达量与癌症预后的在线工具,其中包含了多种来自于 TCGA 数据库以及 GEO 数据库当中的癌症测序数据及芯片数据。随后使用 Kaplan-Meier Plotter 数据库的“Pan-cancer RNA-seq”模块探索 GSDM 基因家族与 BC 患者的总体生存期之间的关系。该模块中包含 404 个来自于 TCGA 数据库的 BC 测序数据及生存数据,采用工具默认的“Auto select best cutoff”按钮以最佳截断值分别将 BC 患者根据 GSDM 各家族表达量分为高低表达两组并进行生存分析及可视化。

1.5 单因素和多因素 Cox 回归分析 通过单因素和多因素 Cox 回归分析探索 GSDM 家族在 BC 当中是否具有独立预测能力,将临床特征如性别、年龄、T 分期、TNM 分期和分级纳入分析。去除临床信息不完整的患者后剩余 308 例患者进行单因素和多因素 Cox 回归分析。

1.6 蛋白互作网络的构建 利用 GeneMANIA(<http://genemania.org>)数据库和 STRING(<https://string-db.org/>)数据库构建蛋白互作网络,以寻找与 GSDM 家族相互作用的蛋白^[9]。在 STRING 数据库当中,选取与 GSDM 家族相互作用的前 50 条可信度为 0.4 的互作关系,其中物种选择为人类。随后用 GeneMANIA 探索了与 GSDM 基因家族在人类当中互相作用的基因。选择物种为人类,并一次输入 GSDM 家族所有基因,运行后得出基因互作网络。

1.7 功能富集分析 Metascape(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)是一个提供基因注释和功能富集分析并可可视化的数据库^[10]。在 Metascape 当中输入 GSDM 家族及与 GSDM 家族相互作用的所有基因,并选择物种为人类,点击“Expression analysis”后得出富集结果。LinkedOmics 数据库(<http://www.linkedomics.org>)包含 32 种癌症类型的多组学数据和来自 TCGA 项目的 11158 例患者的临床数据,可以使研究人员探索感兴趣的分子或临床特点与所有其它特征之间的关联并提供分析和可视化^[11]。在本次研究当中,使用 LinkedOmics 数据库对 GSDM 家族各基因进行基因集富集分析(GSEA)。

1.8 免疫浸润分析 ImmuCellAI(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/ImmuCellAI/#/>)是一个可根据基因表达谱和 ssGSEA 算法对样本当中 24 种免疫细胞含量进行评估的在线工具及数据库,该数据库计算并储存了 TCGA 数据库当中各癌症样本肿瘤微环境的免疫细胞浸润情况^[12]。本研究从 ImmuCellAI 中下载了 BC 样本的免疫细胞浸润数据并与 BC 的转录数据进行匹配,使用 Spearman 相关性分析探索 GSDM 家族各基因与 24 种免疫细胞浸润的关系。

2 结果

2.1 GSDM 在 BC 及正常膀胱组织中的表达情况 相较于正常膀胱组织,GSDMB、GSDMC 及 GSDMD 在 BC 中高表达,而 GSDME (DFNA5) 以及 DFNB59 (PJKV)在 BC 中低表达,见图 1。进一步在单细胞水平探索 GSDM 家族的基因在 BC 肿瘤微环境当中的表达情况,发现 GSDMB 主要表达于 BC 肿瘤微环境当中的内皮细胞以及上皮细胞,GSDMD 主要表达

于内皮细胞,上皮细胞以及成纤维细胞当中,而它们在免疫细胞当中则未见显著表达。

2.2 GSDM 家族与 BC TNM 分期之间的关系 GSDM 家族各成员与 BC TNM 分期间的关系见图 2,随着 TNM 分期的增加,GSDMB 以及 GSDME 的表达量递减($P < 0.05$),而 GSDM 家族其它成员未表现出与 BC TNM 分期相关($P > 0.05$)。

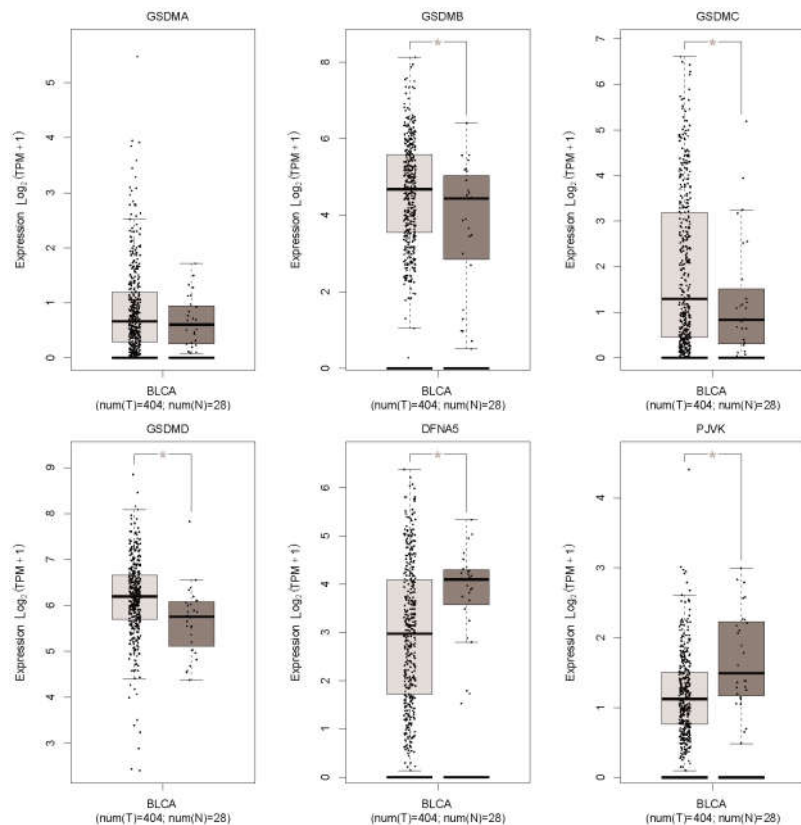


图 1 GSDM 基因家族在 BC 及正常组织中的表达

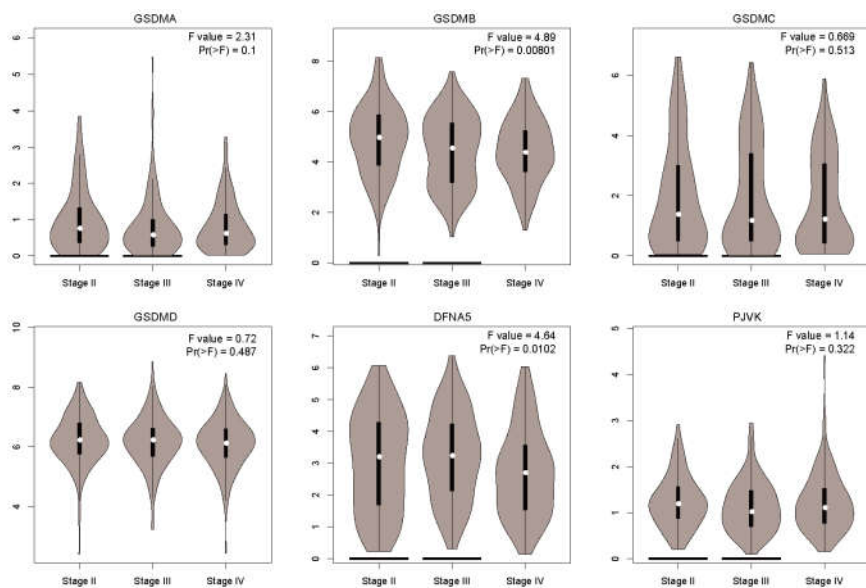


图 2 GSDM 家族与 BC TNM 分期的关系

2.3 GSDM 的表达量与 BC 预后的关系 Kaplan-Meier 分析显示,GSDMB 和 GSDMD 高表达的 BC 患者预后更佳,见图 3。使用 Kaplan-Meier Plotter 工具进一步验证,结果显示 GSDMA、GSDMB、GSDMD、PJKV 高表达的 BC 患者预后更佳,而 GSDM 家族其它基因则与 BC 患者预后无明显相关性。单因素分析显示,GSDMB 和 GSDMD 是 BC 患者预后的保护性因素(风险比<1),而年龄、T 分期和 TNM 分期是 BC 患者预后的高危因素(风险比>1)。多因素分析显示,GSDMB 是 BC 患者预后的保护性因素,而年

龄、T 分期和 TNM 分期是 BC 患者预后的高危因素,见表 1。

2.4 GSDM 家族基因互作网络的构建及互作基因的生物学功能 GeneMANIA 数据库和 STRING 数据库中 与 GSDM 家族相互作用的基因及其互作网络见图 4A、图 4B。Metasape 数据库的功能富集分析结果显示,这些基因主要富集于中性粒细胞脱颗粒,NOD 样受体信号通路,细胞焦亡等免疫相关的生物过程,见图 4C。

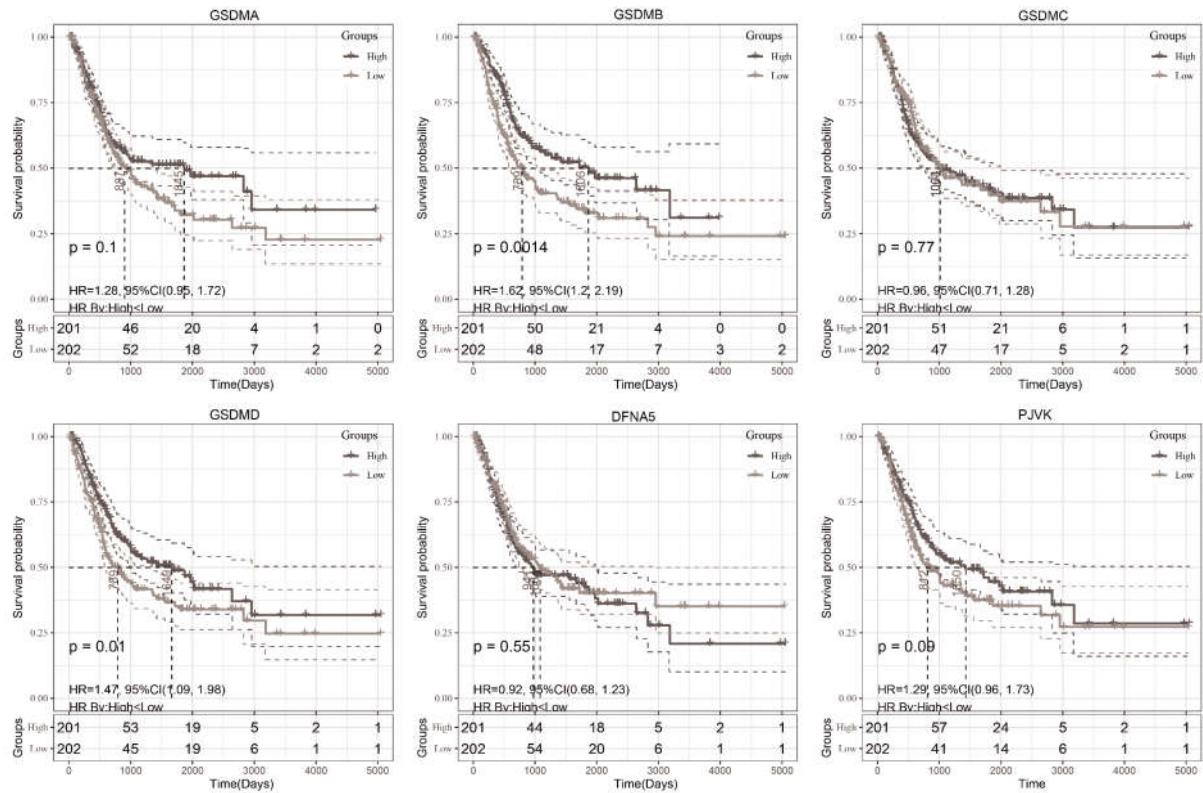


图 3 GSDM 的表达与 BC 预后的关系

表 1 GSDM 的表达量与 BC 预后的单因素和多因素 Cox 回归分析

| Variable | Univariate Cox analysis | | | Multivariate Cox analysis | | |
|-------------|-------------------------|--------------|-------|---------------------------|-------------|-------|
| | HR | 95%CI | P | HR | 95%CI | P |
| GSDMA | | | | | | |
| GSDMB | 0.974 | 0.796~1.193 | 0.800 | 1.005 | 0.816~1.239 | 0.960 |
| GSDMB | 0.683 | 0.593~0.787 | 0.000 | 0.724 | 0.618~0.848 | 0.000 |
| GSDMD | 0.995 | 0.897~1.105 | 0.929 | 0.994 | 0.884~1.118 | 0.920 |
| GSDME | 0.825 | 0.681~0.999 | 0.049 | 0.850 | 0.694~1.042 | 0.117 |
| DFNA5 | 1.048 | 0.889~1.236 | 0.577 | 1.087 | 0.896~1.319 | 0.396 |
| DFNA5 | 0.735 | 0.469~1.152 | 0.179 | 1.136 | 0.682~1.896 | 0.623 |
| Gender | 1.031 | 1.015~1.048 | 0.000 | 1.025 | 1.008~1.042 | 0.005 |
| Male/Female | 0.797 | 0.572~1.110 | 0.179 | 0.817 | 0.578~1.156 | 0.253 |
| TNM Stage | 1.704 | 1.395~2.081 | 0.000 | 1.424 | 1.110~1.826 | 0.005 |
| T Stage | 1.734 | 1.385~2.171 | 0.000 | 1.409 | 1.503~1.826 | 0.021 |
| Grade | 2.899 | 0.717~11.726 | 0.005 | 0.136 | 0.217~3.963 | 0.918 |

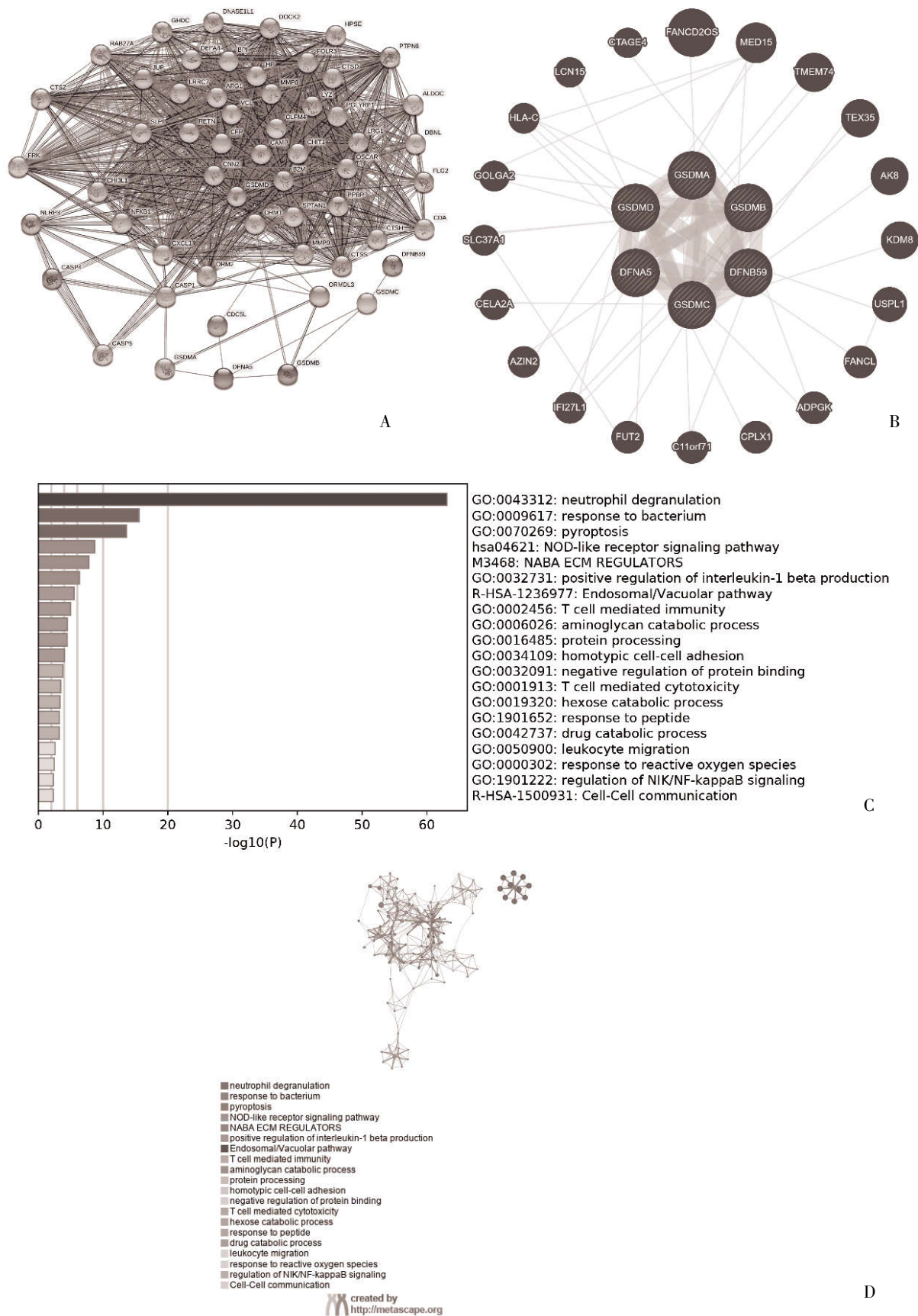


图 4 GSDM 家族的蛋白互作网络

2.5 GSDM 家族各成员的功能富集分析 通过 GSEA 进一步探索 GSDM 家族各成员相关的 KEGG 通路, GSDMA 主要与 NOD 样受体信号通路、NF- κ B 信号通路、IL-17 信号通路以及其他免疫相关的信号通路有关;GSDMB 主要与含苯氧化物代谢过程相关;GSDMC 主要与 NOD 样受体信号通路、JAK-STAT 信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、IL17 信号通路、NK 细胞介导的细胞毒性作用以及其他免疫相关的信号通路有关;GSDMD 主要与细胞因子-细胞因子受体相互作用、NK 细胞介导的细胞毒性作用、NF- κ B 信号通路以及 Th1 和 Th2 细胞的分化有关;GSDME 主要与 NOD 样受体信号通路、细胞基质-受体间相互作用、肿瘤坏死因子信号通路、JAK-STAT 信号通路、Toll 样受体信号通路、Th1 和 Th2 细胞的分化、Th17 细胞的分化有关;而 PJVK 主要与氧化磷酸化、脂肪酸代谢等有关。

2.6 GSDM 家族各成员与膀胱癌免疫特征之间的关系 相关性分析显示,GSDMB 的表达与 CD4⁺ T 细胞、Th17 细胞以及 $\gamma\delta$ T 细胞呈正相关;与自然杀伤性 T 细胞(NKT)、树突状细胞(DC)、巨噬细胞、适应性调节性 T 细胞(iTreg)、I 型调节性 T 细胞(Tr1)、细胞毒性 T 细胞(Tc)、耗竭性 T 细胞(Tex)负相关;GSDMC 与 Tc、Tex、iTreg、效应记忆性 T 细胞(Tem)、树突状细胞、巨噬细胞、自然杀伤性细胞(NK)正相关;与原始 CD4 细胞(CD4 naive)、原始 CD8 细胞(CD8 naive)、B 细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞以及 CD4⁺ T 细胞呈负相关;GSDMD 与 Tc、Tex、Th1 细胞、Th2 细胞、辅助滤泡性 T 细胞(Tfh)、NKT、巨噬细胞、NK 细胞以及 CD8⁺ T 细胞呈正相关,而与 CD4 naive、CD8 naive、Th17 细胞以及中性粒细胞呈负相关;GSDME 与 Tc、NKT 细胞呈正相关,而与树突状细胞、 $\gamma\delta$ T 细胞呈负相关;PJVK 与 CD4⁺ T 细胞呈正相关,而与 Tc、Tex、iTreg、Th1 细胞、中央记忆性 T 细胞(Tcm)、树突状细胞以及巨噬细胞呈负相关。GSDMC 以及 GSDMD 的表达量与浸润评分呈正相关,而 GSDMB 以及 PJVK 与浸润评分呈负相关。

3 讨论

BC 是全球第 9 大常见的恶性肿瘤,每年新诊断的病例超过 40 万例,特别是在男性和老年人中,居癌症死亡原因的第 13 位^[13]。早期 BC 患者的 5 年存活率达到 95.7%,而转移性患者的 5 年存活率仅为 5%^[14]。目前的诊断基于膀胱镜、镜检、尿细胞学、尿液血液检测以及尿液肿瘤标志物的评估,然而这些标记物的敏感性和特异性在样本中存在炎症细胞和其他污染细胞时会有所降低^[15]。因此,最近的主要研究目标是寻找新的预测性评估预后的生物标记物和治疗靶点^[16]。GSDM 基因家族主要在胃肠道、皮肤和

免疫细胞中表达,并与许多疾病有关,包括炎症性疾病和癌症。在人类中,GSDM 基因家族有 6 个成员,从 GSDMA 到 GSDMF^[17]。由于 GSDM 家族的几个成员在不同形式的调节性坏死中表现出了质膜通透性,因此引起了人们对其在炎症和宿主防御中的作用的关注^[18,19]。

本研究发现,GSDMB 和 GSDMD 在 BC 中呈高表达,使用 TISCH 数据库进一步在单细胞水平探索了 GSDM 家族中差异表达的基因在 BC 微环境中的表达情况,发现 GSDMB 和 GSDMD 主要表达于恶性细胞中,且 GSDMB 和 GSDMD 的高表达都与更好的预后相关,体现为生存时间显著延长。Cox 分析显示,GSDMB、年龄、T 分期和 TNM 分期可作为预测 BC 患者预后的独立因素。

本研究分析了 GSDM 家族基因的表达与 BC 肿瘤分期的关系,发现随着 TNM 分期的增加,GSDMB 以及 GSDME 的表达量递减。进一步研究其潜在机制,对 GSDM 家族成员及其互作蛋白进行功能富集分析,结果表明这些基因主要富集于中性粒细胞脱颗粒,NOD 样受体信号通路,细胞焦亡等免疫相关的生物过程。另外,本研究发现 GSDMB 主要与含苯氧化物代谢过程相关,GSDMD 主要与细胞因子-细胞因子受体相互作用、NK 细胞介导的细胞毒性作用、NF- κ B 信号通路以及 Th1 和 Th2 细胞的分化有关。鉴于这两个基因都在 BC 中高表达,猜测这两个基因可能是作为抑癌基因,在癌症发生后启动抗肿瘤免疫,通过诱导癌细胞的焦亡而发挥抗癌作用。因此,根据 GSDM 基因的功能开发治疗策略是一种很有前途的方法,如使用 DNA 甲基化抑制剂地西他滨,或者使用 GSDM 和免疫检查点阻断(ICB)的联合疗法,以便通过最终激活强大的抗肿瘤免疫来根除肿瘤^[20]。

综上所述,GSDM 基因家族与 BC 的发生发展和预后密切相关,其中的 GSDMB 和 GSDMD 在 BC 组织中显著高表达,并且主要定位于恶性细胞,同时其高表达与更好的预后相关,分析可能是通过诱导癌细胞的焦亡而发挥抗癌作用,然而其具体的分子机制还需要后续进一步的生物学实验来证实。

参考文献:

- [1]Antoni S,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends[J].Eur Urol,2017,71(1):96-108.
- [2]Saginala K,Barsouk A,Aluru JS,et al.Epidemiology of Bladder Cancer[J].Med Sci(Basel),2020,8(1):15.
- [3]Sanli O,Dobrich J,Knowles MA,et al.Bladder cancer[J].Nat Rev Prime,2017,3:17022.

(下转第 25 页)

(上接第 19 页)

- [4]Wu D,Chen Y,Sun Y,et al.Gasdermin family:a promising therapeutic target for cancers and inflammation-driven diseases [J].J Cell Commun Signal,2020,14(3):293-301.
- [5]Wright JA,Bryant CE.The killer protein Gasdermin D[J].Cell Death Differ,2016,23(12):1897-1898.
- [6]Hou J,Zhao R,Xia W,et al.PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J].Nat Cell Biol,2020,22 (10):1264-1275.
- [7]Tang Z,Kang B,Li C,et al.GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis [J].Nucleic Acids Res,2019,47(W1):W556-W560.
- [8]Sun D,Wang J,Han Y,et al.TISCH: a comprehensive web resource enabling interactive single-cell transcriptome visualization of tumor microenvironment [J].Nucleic Acids Res,2021,49(D1): D1420-D1430.
- [9]Franz M,Rodriguez H,Lopes C,et al.GeneMANIA update 2018[J].Nucleic Acids Res,2018,46(W1):W60-W64.
- [10]Zhou Y,Zhou B,Pache L,et al.Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J].Nat Commun,2019,10(1):1523.
- [11]Vasaikar SV,Straub P,Wang J,et al.LinkedOmics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types [J].Nucleic Acids Res,2018,46(D1):D956-D963.
- [12]Miao YR,Zhang Q,Lei Q,et al.ImmuCellAI: A Unique Method for Comprehensive T-Cell Subsets Abundance Prediction and its Application in Cancer Immunotherapy [J].Adv Sci (Weinh),2020,7(7):1902880.
- [13]Jiang P,Gu S,Pan D,et al.Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J].Nat Med,2018,24(10):1550-1558.
- [14]Antoni S,Ferlay J,Soerjomataram I,et al.Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends[J].Eur Urol,2017,71(1):96-108.
- [15]Giulietti M,Occhipinti G,Righetti A,et al.Emerging Biomarkers in Bladder Cancer Identified by Network Analysis of Transcriptomic Data[J].Front Oncol,2018,8:450.
- [16]Siracusano S,Rizzetto R,Porcaro AB.Bladder cancer genomics[J].Urologia,2020,87(2):49-56.
- [17]Xia S.Biological mechanisms and therapeutic relevance of the gasdermin family[J].Mol Aspects Med,2020,76:100890.
- [18]De Schutter E,Roelandt R,Riquet FB,et al.Punching Holes in Cellular Membranes: Biology and Evolution of Gasdermins[J].Trends Cell Biol,2021,31(6):500-513.
- [19]Creighton CJ.The clinical applications of The Cancer Genome Atlas project for bladder cancer [J].Expert Rev Anti-cancer Ther,2018,18(10):973-980.
- [20]Fu C.Gasdermin: a novel therapeutic target for tumour treatment by activating anti-tumour immunity [J].Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):69.

收稿日期:2021-08-19;修回日期:2021-08-30
编辑/成森