

# AEBP1 在胶质母细胞瘤中的表达及临床意义

杨雅婷 李 晖

**【摘要】目的** 探讨脂肪细胞增强剂结合蛋白 1(AEBP1)在胶质母细胞瘤(GBM)中的表达及临床意义。**方法** 采用生物信息学分析方法,利用 ONCOMINE、GEPIA 和 STRING 数据库评估 AEBP1 在 GBM 中的表达情况及其预后价值。**结果** AEBP1 在 GBM 组织中表达水平显著高于正常组织。生存分析表明,AEBP1 表达水平与 GBM 总体生存率呈显著负相关。KEGG 分析显示与 AEBP1 紧密相关的蛋白质主要参与肿瘤转录失调以及局部粘连信号通路。**结论** 我们应用生物信息学分析显示 AEBP1 可能参与 GBM 发生、发展,AEBP1 表达水平增高可能是诊断 GBM 的重要指标,并有望成为预后指标。然而,AEBP1 在 GBM 中的具体作用机制及其作为预后评估和治疗靶点的价值有待进一步研究。

**【关键词】** 胶质母细胞瘤;脂肪细胞增强剂结合蛋白 1;基因表达;预后价值;生物信息学  
**【文章编号】** 1009-153X(2020)08-0521-04      **【文献标志码】** A      **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of AEBP1 in human glioblastoma tissues and its clinical significance

YANG Ya-ting, LI Hui. Department of Pathology, Three Gorges Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 404100, China

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of adipocyte enhancer binding protein 1 (AEBP1) in human glioblastoma (GBM) and its clinical significance. **Methods** Bioinformatics analysis methods were used to evaluate the expression of AEBP1 in human GBM and its prognostic value was analyzed using ONCOMINE, GEPIA and STRING databases. **Results** The expression level of AEBP1 in human GBM tissues was significantly higher than that in normal brain tissues. Survival analysis showed that the expression level of AEBP1 was significantly negatively correlated with the overall survival rate of patients with GBM. KEGG analysis showed that proteins closely related to AEBP1 were mainly involved in tumor transcription disorders and local adhesion signaling pathways. **Conclusions** We applied bioinformatics analysis to show that AEBP1 may be involved in the occurrence and development of GBM. Increased expression of AEBP1 may be an important indicator for the diagnosis of GBM, and is expected to become a prognostic indicator of GBM. However, the specific mechanism of AEBP1 in GBM and its value in prognostic evaluation need to be further studied.

**【Key words】** Human glioblastoma; Adipocyte enhancer binding protein 1; AEBP1; GBM; Expression; Bioinformatics analysis

多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是中枢神经系统常见的恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>。由于 GBM 细胞增殖速度快,呈侵袭性生长,即使采用手术联合放、化疗等综合治疗,效果仍不理想,多数病人存活期仅有 12~15 个月<sup>[3]</sup>。基因异常表达在肿瘤的发生、发展过程中起着重要作用。脂肪细胞增强剂结合蛋白 1(adipocyte enhance binding protein 1, AEBP1)最初被确定为脂肪形成负调控的转录阻遏物。最近的研究表明,AEBP1 在乳腺癌、膀胱癌和浆液性卵巢癌等组织中表达显著上调<sup>[4-6]</sup>。本文采用生信分析方法探讨 AEBP1 在 GBM 中表达变化及其临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 Oncomine 数据库分析 Oncomine 数据库(www.ONCOMINE.org)是一个公共数据库,用于分析各种肿瘤基因表达的情况。我们将 AEBP1 基因符号名输入数据库中分析其在各种肿瘤中的表达水平。分析条件设置:①基因名称输入 AEBP1;②Analysis Type 选择 Cancer vs. Normal Analysis;③Cancer Type 选择 Brain and CNS Cancer。Oncomine 数据库利用 Perl 和 R 语言来自动分析对照组与病例组的 P 值。

1.2 GEPIA 数据库分析 GEPIA 数据库收集来自 TC-GA 和 GTEx 的基因表达数据,汇集 9 736 个肿瘤样本和 8 587 个正常对照组。这个数据库允许探索不同肿瘤中基因表达和预后情况。我们采用 GEPIA 分析 AEBP1 在 GBM 中表达情况和预后情况。表达分析条件设置:①基因名称输入 AEBP1;②Datasets Selec-

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.08.008  
作者单位:404100 重庆,重庆大学附属三峡医院病理科(杨雅婷、李晖)  
通讯作者:李 晖,E-mail:453956436@qq.com

表 1 KEGG 分析胶质母细胞瘤脂肪细胞增强剂结合蛋白 1 作用信号通路

信号通路编号	信号通路	基因数	错误发现率
hsa05202	肿瘤转录失调信号通路	3	0.0378
hsa04510	局部粘连信号通路	3	0.0378

tion:GBM;③Jitter Size 选择默认值。预后分析条件:①基因名称输入 AEBP1;②Datasets Selection 选 GBM;③Methods 选 Overall Survival;④Group Cutoff 选 Median。

1.3 Oncolnc 数据库分析 Oncolnc 数据库(<http://www.oncolnc.org>)是一个基于TCGA的肿瘤预后分析数据库。我们利用 Oncolnc 数据库验证 AEBP1 在 GBM 中的预后情况。分析条件:①基因名称输入 AEBP1;②Cancer 选 GBM;③Lower percentile 选 50, Upper percentile 选 50。

1.4 蛋白质相互作用及 KEGG 分析 String 数据库可用于构建蛋白质-蛋白质相互作用网络。我们利用此数据库分析 AEBP1 相互作用的基因,分析条件设

置为:Protein name 为 AEBP1,物种选人类。STRING 数据库还提供 KEGG 分析,有利于研究中全面了解某基因的功能途径。本文将 *P* 值设定为 0.05,预测 AEBP1 的 KEGG 途径富集分析。

2 结果

2.1 AEBP1 在 GBM 中的表达情况 Oncomine 用于比较 AEBP1 在所有肿瘤中的表达情况,结果显示 AEBP1 在绝大多数肿瘤中都呈显著上调(图 1)。我们发现在 4 个数据集中,GBM 病人 AEBP1 的表达水平显著增加。我们进一步查询 Oncomine 数据库分析 AEBP1 在 3 项 GBM 研究中的表达,提示 GBM 病人 AEBP1 的转录水平高于正常对照组(图 2)。

2.2 GEPIA 数据库验证 AEBP1 在 GBM 中的表达 利用 GEPIA 数据库分析 AEBP1 在 GBM 中的表达情况,结果显示,AEBP1 在 GBM 组织中表达水平明显高于正常对照组(图 3;*P*<0.05)。

2.3 AEBP1 表达水平与 GBM 病人生存的相关性 使用 GEPIA 数据库和 Oncolnc 数据库分析 GBM 病人 AEBP1 mRNA 表达的预后价值,结果表明,随着 AEBP1 mRNA 表达水平的增高,GBM 病人总体生存率显著下降(图 4;*P*<0.01)。

2.4 AEBP1 蛋白质互作网络图及 KEGG 分析 利用 STRING 数据库对 AEBP1 构建蛋白质相互作用网络,结果发现,与 AEBP1 紧密相关的蛋白质有 CPB1、TCF3、TP53TG5、LRRTM4、THBS2、CPA6、SYS1、AS-PA 等(图 5)。KEGG 分析发现,这些蛋白质主要参与肿瘤转录失调以及局部粘连信号通路(表 1)。

3 讨论

GBM 是常见的原发性脑肿瘤。尽管在过去的几十年中神经外科手术、放化疗技术广泛发展,但是 GBM 病人的 5 年生存率仍然很低<sup>[7, 8]</sup>。鉴别新的 GBM 预后生物标志物和治疗靶标至关重要。本研究利用多个数据库综合分析发现 AEBP1 在 GBM 中高度表达,并且其高表达与预后不良相关。这提示 AEBP1 可能作为原癌基因参与 GBM 的发生、发展。

AEBP1 是编码羧肽酶 A 蛋白家族的成员,编码的蛋白产物充当转录阻遏物,在脂肪形成和平滑肌

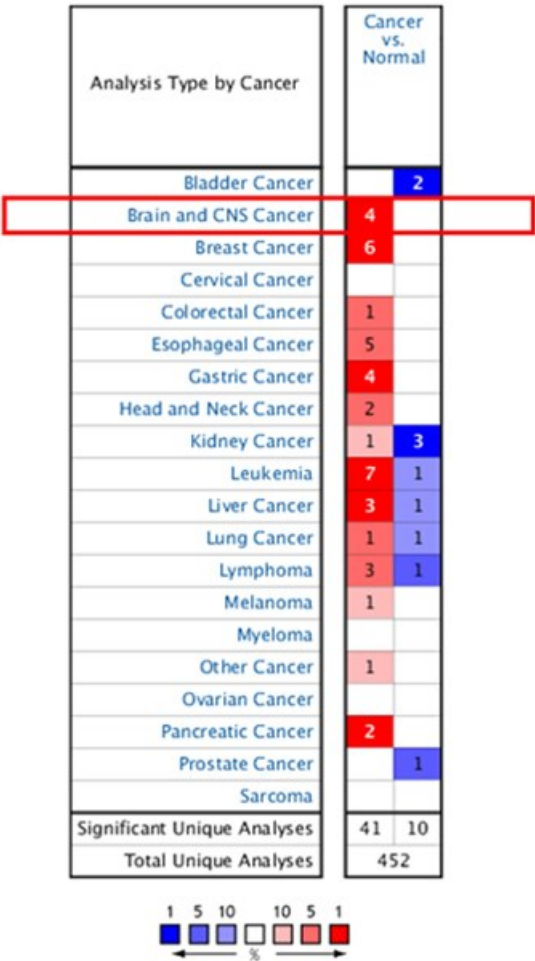


图 1 Oncomine 数据库分析脂肪细胞增强剂结合蛋白 1 在不同类型肿瘤中的表达情况

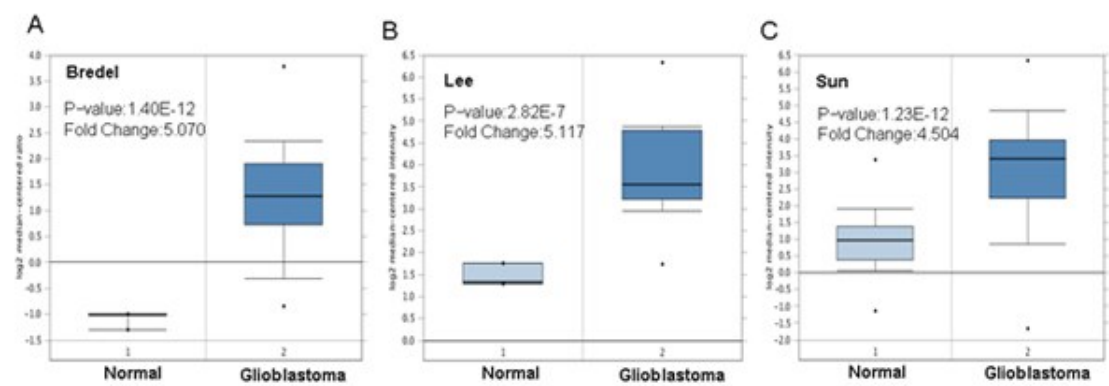


图2 Oncomine 数据库分析 AEBP1 在不同 GBM 研究芯片中的表达水平  
AEBP1. 脂肪细胞增强剂结合蛋白 1;GBM. 胶质母细胞瘤

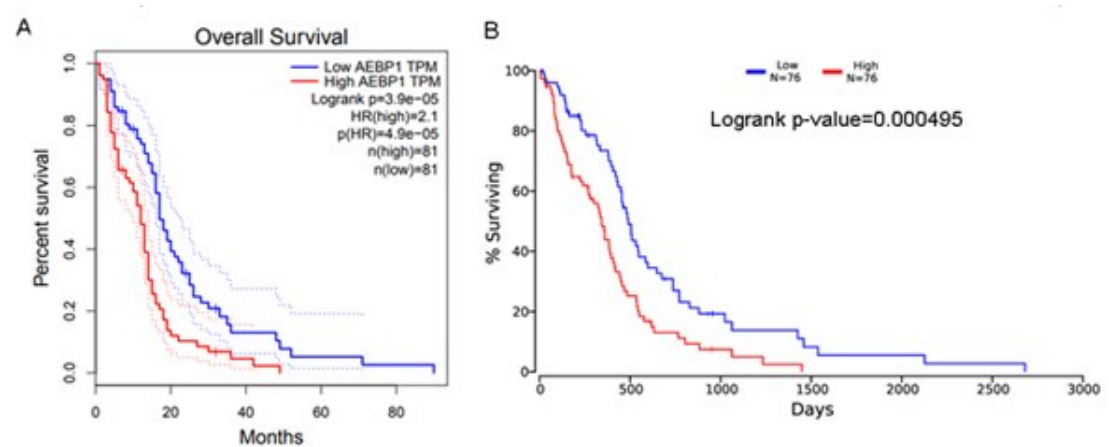


图4 GEPIA 数据库和 OncoInc 数据库分析 AEBP1 表达水平与 GBM 病人预后的相关性  
AEBP1. 脂肪细胞增强剂结合蛋白 1;GBM. 胶质母细胞瘤

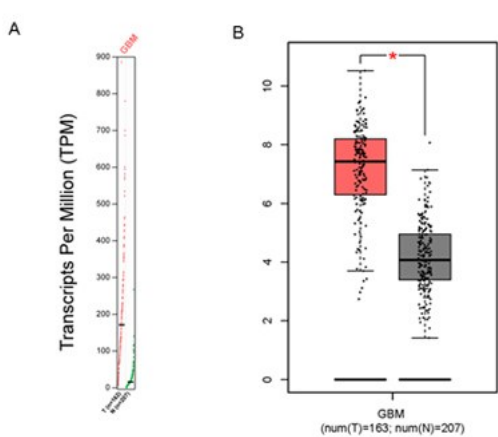


图3 TCGA 数据库分析 AEBP1 在正常脑组织和 GBM 组织中的表达水平  
A. 红色代表 GBM 组, 绿色代表对照组, 纵坐标表示 AEBP1 基因的表达水平, 与对照组相比, GBM 组 AEBP1 基因表达水平显著升高; B. 纵坐标代表基因表达水平, 横坐标代表 GBM 组和对照组; AEBP1. 脂肪细胞增强剂结合蛋白 1; GBM. 胶质母细胞瘤

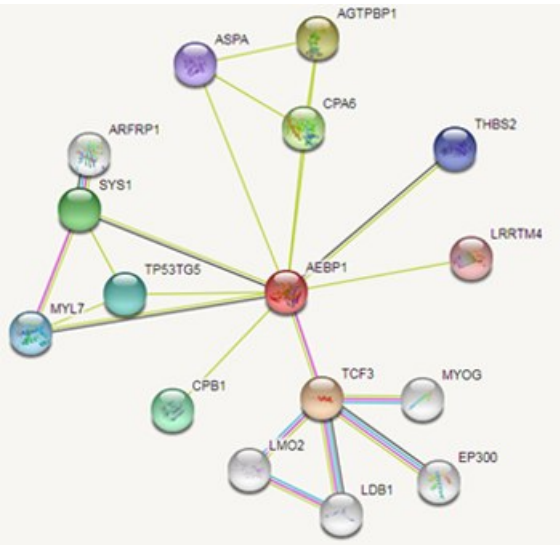


图5 STRING 数据库构建脂肪细胞增强剂结合蛋白 1 (AEBP1) 蛋白质相互作用网络

细胞分化中起到重要作用<sup>[9]</sup>。近年来,研究显示 AEBP1 可以正向调节脂肪细胞的 MAPK 活性,从而导致脂肪细胞增殖增强,脂肪细胞分化降低<sup>[10]</sup>;还通过促进 NF- $\kappa$ B 的磷酸化和降解调节巨噬细胞 NF- $\kappa$ B 活性,从而增强巨噬细胞的炎症反应<sup>[11]</sup>。有文献报道,脑组织 AEBP1 通过调节 NF- $\kappa$ B 信号通路,促进阿尔茨海默氏病的发生、发展。NF- $\kappa$ B 信号通路在多种肿瘤中异常表达,例如胃癌、乳腺癌等<sup>[12-14]</sup>。本文发现 AEBP1 升高与 GBM 预后不良呈正相关。AEBP1 可能通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进肿瘤进展;此外,NF- $\kappa$ B 的活化可以通过调节基质金属蛋白酶表达,增强肿瘤的转移和侵袭能力<sup>[15]</sup>。有研究发现,AEBP1 表达水平的变化会影响细胞周期调节因子,例如 CDC20 和 CDK6 的表达。CDC20 和 CDK6 已被证实为脑胶质瘤的预后标志物<sup>[16]</sup>。因此,AEBP1 在 GBM 发生发展中可能扮演重要角色。

然而,本文存在一些局限性。首先,当前研究中使用的数据来自各种公共数据库,不是由我们生成的。其次,研究结果是基于网络的,没有得到生物学实验的验证。因此,基于我们的发现,进一步的机制研究仍然是必要的。

总之,我们应用生物信息学分析显示 AEBP1 可能参与 GBM 发生、发展。AEBP1 在 GBM 组织中表达增高可能是 GBM 发生的重要指标,并有望成为预后指标。然而,AEBP1 在 GBM 中的具体作用机制及其作为预后评估和治疗靶点的价值有待进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Shergalis A, Bankhead A 3rd, Luesakul U, *et al.* Current challenges and opportunities in treating glioblastoma [J]. *Pharmacol Rev*, 2018, 70: 412-445.
- [2] Lefranc F, Le Rhun E, Kiss R, *et al.* Glioblastoma quovadis: will migration and invasiveness reemerge as therapeutic targets [J]? *Cancer Treat Rev*, 2018, 68: 145-154.
- [3] Gallego O. Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma [J]. *Curr Oncol*, 2015, 22: e273-281.
- [4] Grigoriadis A, Mackay A, Reis-Filho JS, *et al.* Establishment of the epithelial-specific transcriptome of normal and malignant human breast cells based on MPSS and array expression data [J]. *Breast Cancer Res*, 2006, 8: R56.
- [5] Li S, Liu X, Liu T, *et al.* Identification of biomarkers correlated with the TNM staging and overall survival of patients with bladder cancer [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 947.
- [6] Cheon DJ, Tong Y, Sim MS, *et al.* A collagen-remodeling gene signature regulated by TGF- $\beta$  signaling is associated with metastasis and poor survival in serous ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 711-723.
- [7] Vakilian A, Khorramdelazad H, Heidari P, *et al.* CCL2/CCR2 signaling pathway in glioblastoma multiforme [J]. *Neurochem Int*, 2017, 103: 1-7.
- [8] Bonavia R, Inda MM, Cavenee WK, *et al.* Heterogeneity maintenance in glioblastoma: a social network [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 4055-4060.
- [9] Ohno I, Hashimoto J, Shimizu K, *et al.* A cDNA cloning of human AEBP1 from primary cultured osteoblasts and its expression in a differentiating osteoblastic cell line [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 228: 411-414.
- [10] Kim SW, Muise AM, Lyons PJ, *et al.* Regulation of adipogenesis by a transcriptional repressor that modulates MAPK activation [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 10199-10206.
- [11] Lou Y, Chen YD, Sun FR, *et al.* Potential regulators driving the transition in nonalcoholic fatty liver disease: a stage-based view [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41: 239-251.
- [12] Tamura T, Ichikawa T, Nakahata S, *et al.* Loss of NDRG2 expression confers oral squamous cell carcinoma with enhanced metastatic potential [J]. *Cancer Res*, 2017, 77: 2363-2374.
- [13] Yang H, Huang S, Wei Y, *et al.* Curcumin enhances the anticancer effect of 5-fluorouracil against gastric cancer through down-regulation of COX-2 and NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *J Cancer*, 2017, 8: 3697-3706.
- [14] Ekambaram P, Lee JL, Hubel NE, *et al.* The CARMA3-Bcl10-MALT1 signalosome drives NF- $\kappa$ B activation and promotes aggressiveness in angiotensin II receptor-positive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2018, 78: 1225-1240.
- [15] Li J, Lau GK, Chen L, *et al.* Interleukin 17A promotes hepatocellular carcinoma metastasis via NF- $\kappa$ B induced matrix metalloproteinases 2 and 9 expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e21816.
- [16] Bie L, Zhao G, Cheng P, *et al.* The accuracy of survival time prediction for patients with glioma is improved by measuring mitotic spindle checkpoint gene expression [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e25631.

(2020-01-14 收稿, 2020-03-04 修回)