

· 论 著 ·

METTL21B 在人脑胶质瘤中的表达与临床意义

卓胜华 张金本 羊良旺 陈申波 张召腾 李争争 杨 堃

【摘要】目的 探讨脑胶质瘤 METTL21B 的表达及其与病人预后的关系。**方法** 采用生物信息学分析方法,运用 GEPIA、Oncomine、HPA 和 CGGA 等多个数据库分析 METTL21B 在脑胶质瘤中的表达及其与病人预后的关系,使用 CGGA 数据库 309 个样本分析其表达与临床特征的关系及影响脑胶质瘤的预后因素。在 LinkedOmics 数据库分析与 METTL21B 正相关的基因,并使用 R 编程语言进行 GO 和 KEGG 注释。**结果** 脑胶质瘤 METTL21B 的 mRNA 和蛋白表达上调,且高表达病人总生存期和无复发生存期明显缩短。METTL21B 高表达是胶质瘤病人预后不良的独立危险因素。**结论** METTL21B 可能是脑胶质瘤一种新型的重要临床预后生物标志物,METTL21B 的表达水平与胶质瘤恶性程度呈正相关,与脑胶质瘤病人生存期呈负相关。

【关键词】 脑胶质瘤;蛋白赖氨酸甲基转移酶;METTL21B;预后

【文章编号】 1009-153X(2020)10-0692-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 743; R 651.1²

Expression and clinical significance of methyltransferase METTL21B in human brain gliomas

ZHUO Sheng-hua, ZHANG Jin-ben, YANG Liang-wang, CHEN Shen-bo, ZHANG Zhao-teng, LI Zheng-zheng, YANG Kun.
Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou 570102, China

【Abstract】 Objective To explore the expression of methyltransferase METTL21B in glioma tissues of patients with glioma and its relationship with patients' prognoses. **Methods** Multiple databases such as GEPIA, Oncomine, HPA, and CGGA were used to analyze the expression of METTL21B in glioma tissues and its relationship with clinical prognosis of patients with glioma. A total of 309 samples from CGGA database were used to analyze the relationship between its expression and clinical features and the prognostic factors of glioma patients. The LinkedOmics database was utilized to analyze genes that are positively related to METTL21B, and R programming language was used for GO and KEGG annotations. **Results** The mRNA and protein expressions of METTL21B were up-regulated in glioma tissues, and its high expression was associated with shorter overall survival and relapse-free survival of patients with glioma. METTL21B was an independent prognostic factor for patients with glioma. **Conclusions** METTL21B may be a new and important clinical prognostic biomarker for patients with glioma. The expression of METTL21B is elevated in the malignant phenotype and is negatively correlated with the survival time of patients with glioma.

【Key words】 Glioma; Protein lysine methyltransferase; METTL21B; prognosis

脑胶质瘤呈浸润性生长,手术难以全切除,术后易复发,预后很差^[1,2]。METTL21B 是一种新型蛋白赖氨酸甲基转移酶,在脑胶质瘤中频繁扩增^[3],然而其在脑胶质瘤中过表达的临床意义仍未被阐明。本文运用生物信息分析方法探讨 METTL21B 在脑胶质瘤中的表达及其与肿瘤预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 分析 METTL21B 在脑胶质瘤中的表达情况 应

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.10.011

基金项目:海南省重点研发计划项目基金(ZDYF2019129);海南省研究生创新科研课题基金(Hys2019-312);国家自然科学基金(82060456)

作者单位:570102 海口,海南医学院第一附属医院神经外科(卓胜华、张金本、羊良旺、陈申波、张召腾、李争争、杨 堃)

通讯作者:杨 堃,E-mail:chbyk1379@163.com

用 GEPIA 数据库(<http://gepia.cancer-pku.cn/>)^[4],设置 |Log2FC| 为 1, *P* 值为 0.01,对 METTL21B 在低级别脑胶质瘤(low-grade glioma, LGG)和胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中的表达与正常组织的表达进行比较。使用 Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org/>)比较肿瘤和正常对照样品中 METTL21B 的 mRNA 表达水平,设定 *P* 值为 0.01,倍数变化为 2,基因等级为 10%,数据类型为 mRNA。检索 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)分析 METTL21B 蛋白水平在 LGG、GBM 和正常组织的表达情况。使用 cbiportal 数据库(<https://www.cbiportal.org/>)分析 METTL21B 在胶质瘤中的突变和拷贝数变异情况,在多个数据集中选择包含突变和拷贝数变异数据的样本进行分析。

1.2 分析 METTL21B 的表达与胶质瘤病人临床特征的关系 应用 GEPIA 数据库,选择 LGG 和 GBM,按中

位数分高低表达组,分析 METTL21B 对总生存预后和无复发生存预后的影响。应用中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (CGGA: <http://www.cgga.org.cn/>), 选择 RNA-seq 325 数据集, 分析 METTL21B 对原发性和复发性胶质瘤的总生存预后的影响。下载测序和临床数据, 经剔除无生存时间和状态的病例, 最终纳入 309 例病人, 将年龄、性别、肿瘤 WHO 分级、放疗与化疗情况、IDH 突变与 1p19q 共缺失和 MGMT 启动子甲基化状态纳入分析, METTL21B 的表达量按中位数分高低表达组, 使用 SPSS 25.0 软件, 应用多因素 Cox 比例风险回归模型检验生存的影响因素。

1.3 分析 METTL21B 相关信号通路 使用 LinkedOmics 数据库 (<http://www.linkedomics.org/>)^[5] 中 TCGA LGGGBM 数据集, 选择 METTL21B 以分析与其正相关的基因, 下载基因列表设置 $P<0.05$, 相关系数 >0.3 , 筛选出正相关基因; 使用 “clusterProfiler” R 包进行 METTL21B 表达正相关基因的 GO 和 KEGG 注释和可视化。

2 结果

2.1 METTL21B 在脑胶质瘤中过表达 GEPIA 数据库分析显示, LGG 和 GBM 组织 METTL21B 的表达较正常组织表达更高 (图 1)。Oncomine 数据库分析显

示, 与正常组织相比, METTL21B 在中枢神经系统肿瘤过表达的数据集最多。HPA 数据库分析 GBM 组织 METTL21B 表达水平明显高于 LGG 和正常组织。cbioportal 数据库显示 METTL21B 在 GBM 中频繁扩增, 最高扩增比例达 19%。

2.2 METTL21B 的表达水平与胶质瘤病人临床特征的关系 GEPIA 数据库分析显示 METTL21B 高表达组总生存预后和无复发生存预后更差 (图 2A、2B); CGGA 数据库分析显示原发性和复发性胶质瘤 METTL21B 高表达组总生存预后更差 (图 2C、2D)。CGGA 中 309 例病人临床特征之间的关系 (表 1)。多因素 Cox 回归分析表明 METTL21B 与不良生存预后相关, 且是独立的预后因素 (表 2)。

2.3 METTL21B 相关信号通路 GO 分析显示主要涉及心腔形成、轴突指导、神经元投射指导、交感神经系统发育和中枢神经系统神经元分化; KEGG 分析主要包括 p53 信号通路、FoxO 信号通路、单纯疱疹病毒 1 感染、黑色素瘤和胶质瘤。

表 1 METTL21B 表达水平与胶质瘤病人临床特征的关系

临床特征	METTL21B 表达水平		P 值
	低表达	高表达	
年龄			0.000101
<55 岁	138	110	
≥55 岁	17	44	
性别			0.67
男	95	98	
女	60	56	
病理级别			<0.0001
Ⅱ~Ⅲ级	115	57	
Ⅳ级	40	97	
放疗状态			0.51
无放疗	33	28	
放疗	118	121	
化疗状态			0.002
无化疗	67	42	
TMZ 化疗	81	107	
IDH 突变状态			<0.0001
野生	47	95	
突变	107	59	
1p19q 缺失状态			<0.0001
非共缺失	99	143	
共缺失	52	10	
MGMTp 甲基化状态			0.85
非甲基化	68	73	
甲基化	74	76	

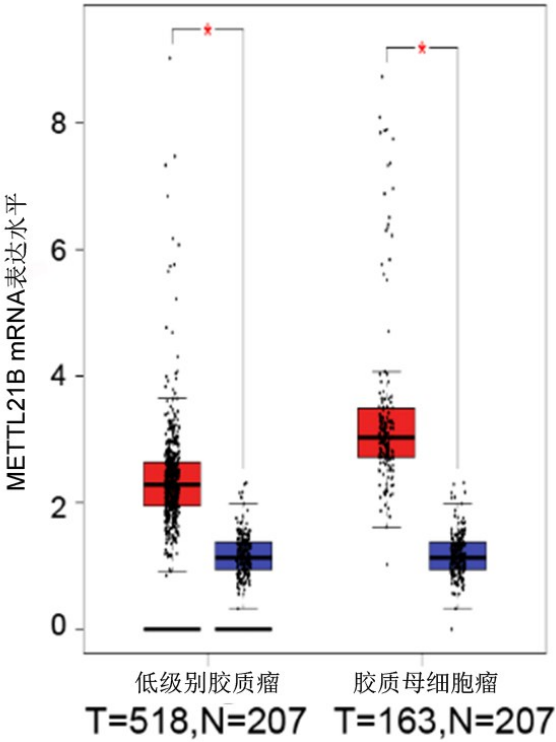


图 1 GEPIA 数据库检索胶质瘤 METTL21B mRNA 表达
T. 肿瘤组织; N. 正常组织

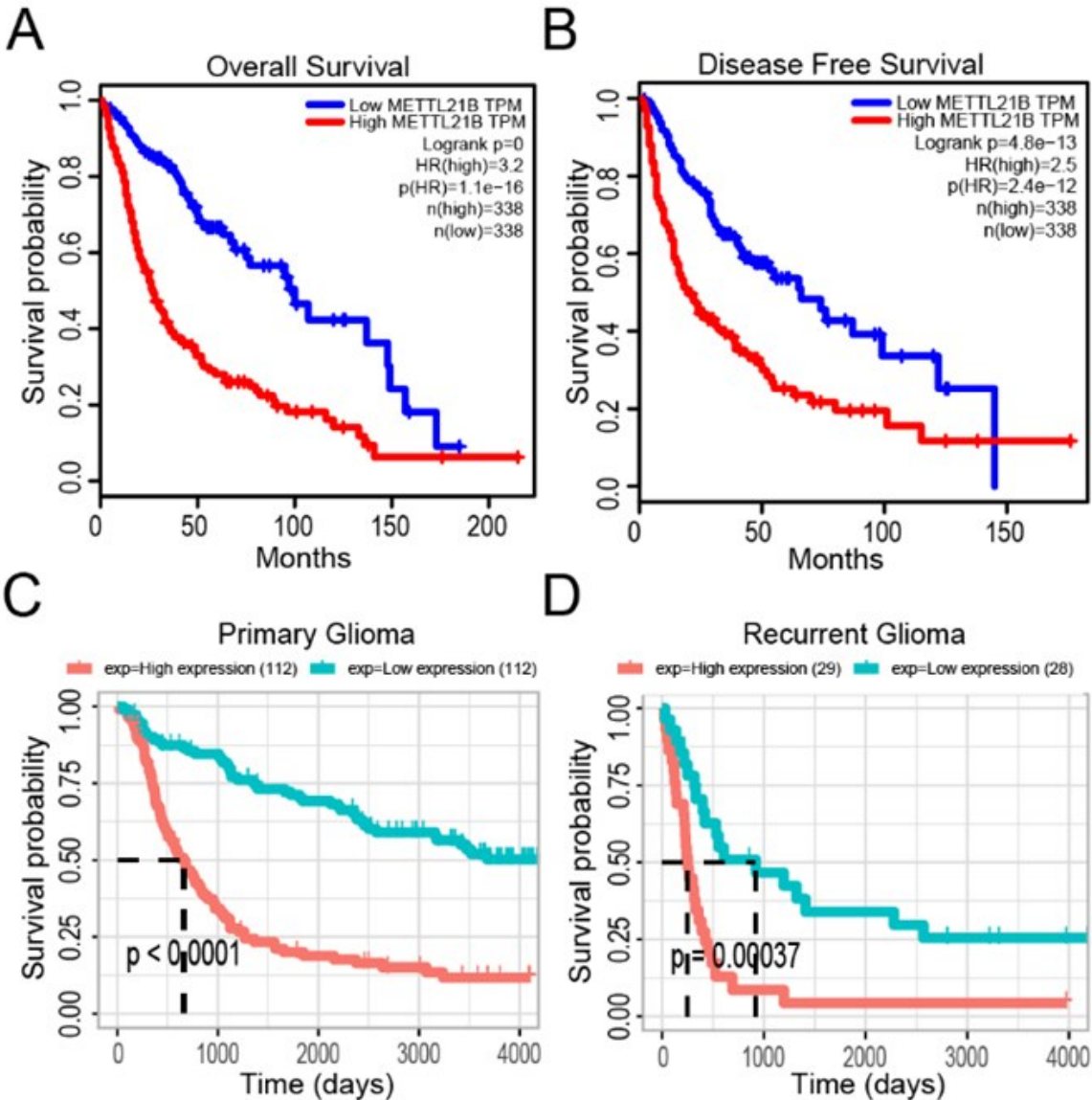


图2 METTL21B表达水平与胶质瘤病人生存预后的关系

A、B. GEPIA 数据库中METTL21B表达水平与胶质瘤总生存预后和无复发生存预后的关系；C、D. CGGA 数据库中METTL21B表达水平与原发性和复发性胶质瘤总生存预后的关系

表2 CGGA 数据库中309例胶质瘤病人预后影响因素的Cox 比例风险回归模型分析结果

影响因素	单因素		多因素	
	风险比(95%置信区间)	P 值	风险比(95%置信区间)	P 值
WHO 分级Ⅳ级	4.885(3.634~6.566)	<0.0001	3.073(2.230~4.234)	<0.0001
男性	1.082(0.823~1.424)	0.572	—	—
年龄	2.408(1.759~3.296)	<0.0001	—	—
放疗	0.637(0.460~0.882)	0.007	—	—
化疗	1.457(1.085~1.959)	0.012	—	—
IDH突变	0.360(0.272~0.477)	<0.0001	—	—
1p19q 共缺失	0.170(0.104~0.277)	<0.0001	0.295(0.176~0.495)	<0.0001
MGMTp 甲基化	0.837(0.636~1.100)	0.202	—	—
METTL21B 表达增高	2.921(2.197~3.882)	<0.0001	1.523(1.110~2.090)	0.009

3 讨论

甲基化是蛋白质和核酸的一种重要的修饰方式,与癌症、衰老和老年痴呆等许多疾病密切相关,是表观遗传学的重要研究内容之一。作为常见的翻译后修饰方式,非组蛋白赖氨酸甲基化对肿瘤细胞的转录和染色质的表观遗传调控十分重要,在细胞核内外发挥作用,调节几乎所有必要的细胞过程^[8]。METTL21B 与分子伴侣热休克蛋白 70 相互作用以调节其活性^[9]。此外, METTL21B 可通过人类真核延伸因子 α 中赖氨酸-165 的诱导和动态甲基化影响 mRNA 翻译,对于翻译的优化是至关重要的^[10,11]。人类真核延伸因子 α 还参与蛋白酶体介导的降解,可能将翻译与受损新生蛋白的降解结合起来^[12],直接促进热休克蛋白 70 的表达^[13]。这表明 METTL21B 和其底物蛋白人类真核延伸因子 α 、热休克蛋白 70 参与蛋白质质量控制和动态平衡,在翻译和翻译后修饰过程中发挥着重要的作用。

本文发现 METTL21B mRNA 和蛋白表达水平在 LGG 和 GBM 中较正常组织表达更高,其 mRNA 的表达量与肿瘤级别、年龄、放疗状态、IDH 突变状态、1p19q 共缺失呈正相关; METTL21B 高表达病人的总生存期、无复发生存期更短;高表达的原发性与复发性胶质瘤病人总生存预后更差;多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示 METTL21B 为独立的预后影响因素;GO 和 KEGG 分析表明, METTL21B 可作为脑胶质瘤预后分析的参考指标。随着多种针对翻译后修饰的抑制剂进入临床试验,对翻译后修饰小分子抑制剂的不断发现和开发很可能使更多的靶向药物适用于脑胶质瘤的治疗^[14]。

综上所述,脑胶质瘤 METTL21B 呈高表达,与肿瘤恶性程度呈正相关,与生存期呈负相关,并可作为独立的预后因素。

【参考文献】

[1] Aldape K, Brindle KM, Chesler L, *et al.* Challenges to curing primary brain tumours [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(8): 509–520.

[2] Tan AC, Ashley DM, López GY, *et al.* Management of glioblastoma: state of the art and future directions [J]. *CA Cancer J Clin*, 2020, 70(4): 299–312.

[3] Carlson SM, Gozani O. Nonhistone lysine methylation in the

regulation of cancer pathways [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2016, 6(11): a026435.

[4] 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.

[5] Vasaikar SV, Straub P, Wang J, *et al.* Linked omics: analyzing multi-omics data within and across 32 cancer types [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956–D963.

[6] 殷安安, 陆南, 贺亚龙, 等. TRIM38 基因非 CpG 岛 DNA 甲基化与胶质母细胞瘤临床预后的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(2): 76–78.

[7] 张国臣, 常玉喜, 韩磊, 等. 新诊断胶质瘤 MGMT 基因启动子甲基化水平定量分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(6): 374–376.

[8] Hamamoto R, Saloura V, Nakamura Y. Critical roles of non-histone protein lysine methylation in human tumorigenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(2): 110–124.

[9] Cloutier P, Lavalleye-Adam M, Faubert D, *et al.* A newly uncovered group of distantly related lysine methyltransferases preferentially interact with molecular chaperones to regulate their activity [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(1): e1003210.

[10] Malecki J, Aileni VK, Ho AYY, *et al.* The novel lysine specific methyltransferase METTL21B affects mRNA translation through inducible and dynamic methylation of Lys-165 in human eukaryotic elongation factor 1 alpha (eEF1A) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(8): 4370–4389.

[11] Hamey JJ, Wienert B, Quinlan KGR, *et al.* METTL21B is a novel human lysine methyltransferase of translation elongation factor 1A: discovery by CRISPR/Cas9 knockout [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2017, 16(12): 2229–2242.

[12] Chuang SM, Chen L, Lambertson D, *et al.* Proteasome-mediated degradation of cotranslationally damaged proteins involves translation elongation factor 1A [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(1): 403–413.

[13] Vera M, Pani B, Griffiths LA, *et al.* The translation elongation factor eEF1A1 couples transcription to translation during heat shock response [J]. *Elife*, 2014, 3: e03164.

[14] Copeland RA. Protein methyltransferase inhibitors as precision cancer therapeutics: a decade of discovery [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2018, 373(1748): 20170080.