

KDM5A 表达与卵巢浆液性囊腺癌临床病理因素的关系分析

冯同富¹, 胡俊波¹, 王 燕¹, 付 霞²

(1. 湖北省妇幼保健院, 湖北 武汉 430070; 2. 武汉大学中南医院, 湖北 武汉 430071)

摘要: [目的] 探讨卵巢浆液性囊腺癌中组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A (KDM5A) 的表达与临床病理因素的关系。[方法] 利用 R2 平台的临床数据库对卵巢浆液性囊腺癌临床基因表达芯片数据进行详细分析, 从生物信息学角度分析 KDM5A 表达与临床各参数的相关关系。[结果] 生信分析结果显示, KDM5A 表达与卵巢浆液性囊腺癌的年龄、病理分级、转移及耐药复发密切相关。[结论] KDM5A 的表达和卵巢浆液性囊腺癌的临床病理因素关系密切, 其可作为卵巢浆液性囊腺癌病情评估及预后判断的临床参考指标。

关键词: 卵巢肿瘤; 组蛋白去甲基化酶; KDM5A; 生物信息学

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)03-0216-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.03.B010

Relationship Between KDM5A Expression and Clinicopathological Features in Ovarian Serous Cystadenocarcinoma

FENG Tong-fu¹, HU Jun-bo¹, WANG Yan¹, FU Xia²

(1. Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Wuhan 430070, China;

2. Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China)

Abstract: [Objective] To investigate the relationship between the expression of histone lysine demethylase 5A (KDM5A) and clinicopathological features in ovarian serous cystadenocarcinoma. [Methods] The gene expression microarray data of ovarian serous cystadenocarcinoma were obtained from the clinical database of R2 platform. The relationship between KDM5A expression and clinical parameters was analyzed from the perspective of bioinformatics. [Results] The results of bioinformatic analysis indicated that the expression of KDM5A was closely related to the age, pathological grade, metastasis and relapse of ovarian serous cystadenocarcinoma. [Conclusion] The expression of KDM5A is closely related to the clinicopathological features of ovarian serous cystadenocarcinoma, and it can be used as a clinical reference index for the evaluation and prognosis of ovarian epithelial carcinoma.

Subject words: ovarian neoplasms; histone demethylase; KDM5A; bioinformatics

组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A (lysine(K) demethylase 5A, KDM5A) 长期以来以视网膜母细胞瘤结合蛋白的形式为人们所熟知。近年研究发现, KDM5A 具有组蛋白去甲基化转移酶的活性, 可以特异性地使组蛋白 H3 第 4 位赖氨酸的二、三甲基化位点 (dimethyl and trimethyl on the 4th lysine of histone H3, H3K4me2/me3) 去甲基化^[1], 从而与组蛋白甲基

化酶一起共同动态调节细胞的组蛋白甲基化修饰。组蛋白甲基化修饰可以激活或抑制基因的表达, 其修饰状态的异常变化与多种癌症密切相关^[2]。相关研究表明, KDM5A 存在于多种组织及细胞系中, 并与肿瘤细胞分化、增殖、耐药及转移都密切相关^[3-6]。本研究利用 R2 平台的临床数据库对卵巢浆液性囊腺癌临床基因表达芯片数据进行详细分析, 初步从生物信息学角度探讨 KDM5A 表达与临床各参数的相关关系, 为判断卵巢癌的预后以及提高患者生存率提供参考依据。

基金项目: 湖北省自然科学基金知识创新专项(2018CFC840); 湖北省卫计委联合基金(WJ2018H0158)

通信作者: 付霞, 主治医师, 硕士; 武汉大学中南医院, 湖北省武汉市武昌区东湖路 169 号(430071); E-mail: fuxia1212@126.com

收稿日期: 2019-10-31; **修回日期:** 2019-12-04

1 资料与方法

1.1 数据库及分析工具

采用 R2-微阵列分析和可视化平台(R2: microarray analysis and visualization platform) (<https://hgserver1.amc.nl/cgi-bin/r2/main.cgi>)上的卵巢浆液性囊腺癌数据库集和 GraphPad Prism 6.0 软件进行 KDM5A 表达与临床病理因素关系的生物信息学分析。

1.2 研究方法

根据卵巢浆液性囊腺癌数据库,集中不同数据库收录信息,选用 TCGA-527 进行 KDM5A 表达与年龄、临床分期、病理分级及转移的生物信息学分析,选用 Pamula-Pilat-101 进行 KDM5A 表达和耐药复发及总体生存率关系的生物信息学分析,选用 TCGA-304 进行 KDM5A 表达和死亡结局关系的生物信息学分析,上述数据库分别收集了 527 例、101 例及 304 例卵巢浆液性囊腺癌患者的基因表达谱数据。

利用 GraphPad 6.0 软件检索、统计分析 KDM5A 基因表达与不同临床病理因素间的关系,不同组别的临床样本基因芯片数据利用双尾 Student *t* 检验进行分析,总体生存率利用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 KDM5A 表达与临床病理特征的关系

KDM5A 在年龄 ≤ 50 岁患者中表达水平低;在年龄 >50 岁患者中,KDM5A 表达水平较高(Figure 1A、1B)。

KDM5A 表达水平在早期(I~II期)和晚期(III~IV期)患者之间无显著性差异(Figure 2A),但是探针 265698 分析结果却显示(Figure 2B)显示,KDM5A 的表达水平在早期(I~II期)和晚期(III~IV期)患者之间有显著性差异。

分级较高的低分化肿瘤 KDM5A 表达量相对较高,而高分化肿瘤的 KDM5A 表达量相对较低,差异有统计学意义(Figure 3)。

发生转移的患者的 KDM5A 表达量较高,而非转移者 KDM5A 表达量相对较低,差异有统计学意义(Figure 4)。

2.2 KDM5A 表达与耐药复发的关系

在耐药复发患者中 KDM5A 表达水平显著性升高(Figure 5A、5B)。

2.3 KDM5A 表达与总体生存率的关系

KDM5A 表达量与卵巢浆液性囊腺癌预后密切相关。KDM5A 表达量越低,预后越好,生存率越高。KDM5A 表达量越高,预后越差,生存率越低(Figure 6A);但探针 215698 的检测结果显示,KDM5A 表

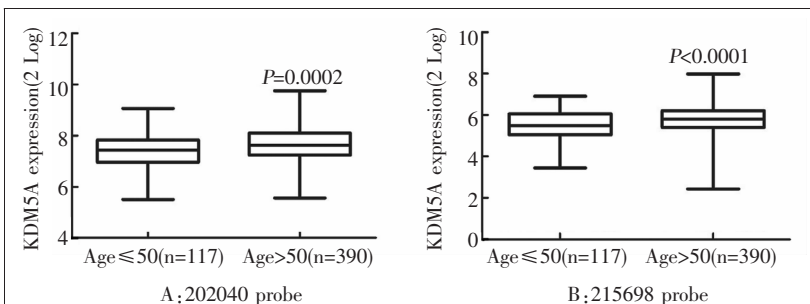


Figure 1 KDM5A expression in patients in different age

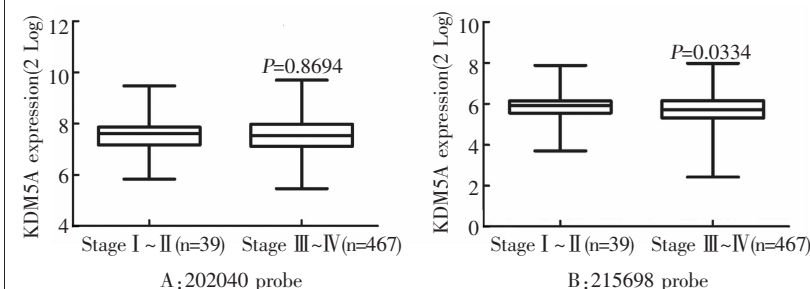


Figure 2 KDM5A expression in ovarian serous cystadenocarcinoma in different clinical stage

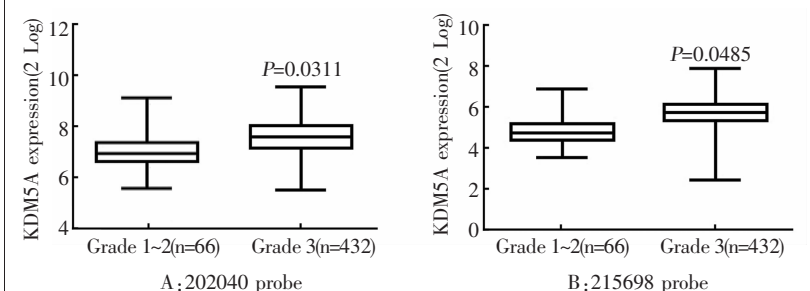


Figure 3 KDM5A expression in ovarian serous cystadenocarcinoma with different pathological grade

达量与卵巢浆液性囊腺癌患者的生存率无明显相关 (Figure 6B)。

3 讨论

R2 平台的临床数据库作为生物信息学的一个重要组成部分,是由 Jan Koster 在荷兰阿姆斯特丹的学术医疗中心 Oncogenomics 部门开发的一个基因组学分析可视化平台。基于这个友好、开放的临床数据库,我们对 KDM5A 进行了相关分析。

卵巢癌可发生于女性的任何年龄段,20 岁以下发病较少,年龄越高,发病越多^[7]。多数病例集中发生在女性围绝经期,由于中国人的平均绝经年龄为 50 岁,因此本研究以年龄 50 岁为界分组对比统计分析。通过对 R2 平台上卵巢癌患者表达谱数据的详细分析,我们发现 KDM5A 表达量与患者诊断年龄密切相关。KDM5A 在年龄 ≤ 50 岁患者中表达水平偏低;在年龄 > 50 岁患者中, KDM5A 表达水平较高,提示 KDM5A 表达量可能与患者的诊断年龄密切相关。卵巢癌的预后与临床分期密切相关,分期越高,预后越差。关于 KDM5A 表达在早期和晚期卵巢癌患者之间是否存在显著性差异的问题,探针 202040 和探针 265698 的结果截然相反。由于大部分卵巢癌就诊患者均为晚期,因此数据库中早期卵巢癌患者相对较少。因此,生信结果之间的矛盾性可能与数据分析的系统偏倚有关。所以,两者关系还需后续进一步的随机、多中心的大样本分析进行论证和核实。关于 KDM5A 表达和转移及病理分级的关系研究中, R2 平台的数据库分析结果显示, KDM5A 高表达与发生转移及低分化存在明显相关性。上述结果彼此存在一定的关联性。因为,卵巢癌分期是采用的手术病理分期系统,在这个系统中,手术分期很大程度上取决于肿瘤是否发生转移及转移范围。从这个角度解释了 KDM5A 表达与临床分期及是否发生转移的结果一致性。

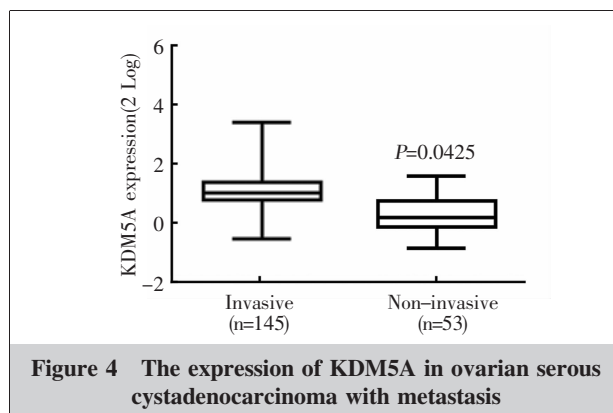


Figure 4 The expression of KDM5A in ovarian serous cystadenocarcinoma with metastasis

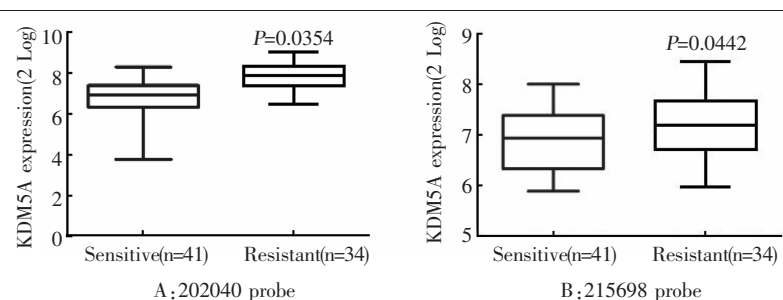


Figure 5 KDM5A expression related to drug resistance in ovarian serous cystadenocarcinoma

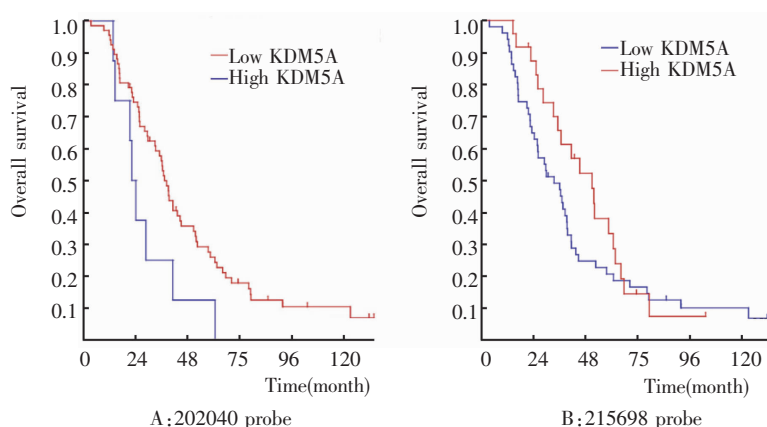


Figure 6 Relationship between KDM5A expression and overall survival in patients with ovarian serous cystadenocarcinoma

细胞的异常分化是肿瘤的基本特征之一。R2 平台的生物信息学分析提示 KDM5A 表达与病理分级存在明显的相关性。KDM5A 表达量越高,卵巢癌的分化程度就越低, KDM5A 表达量越低, 卵巢癌的分化程度就越高, 说明 KDM5A 能较好地维持细胞的干性。最近,一些基础研究也表明 KDM5A 在细胞的发育和分化过程中扮演着重要角色,一项研究发现, KDM5A 引起的广泛的 H3K4me3 去甲基化是正常合子基因组激活的必需和关键步骤^[8],其与多组蛋

白可形成共抑制复合体,共同维持细胞干性、抑制细胞分化^[9]。Nishio H 等^[10]研究进一步表明,KDM5A 可参与经由 H3K4 组蛋白修饰的特异性基因的转录调节将生殖细胞逆转化成精原干细胞。因此,KDM5A 表达和肿瘤分化关系密切,其有望成为判断卵巢肿瘤细胞恶性程度的重要指标^[11]。

R2 平台的生物信息学分析提示 KDM5A 还与肿瘤患者的耐药及生存率密切相关。耐药复发组患者 KDM5A 表达水平显著性升高。生存分析结果也提示,KDM5A 表达量越高,预后越差,这一初步结论得到一些相关研究的支持。对胶质母细胞瘤的研究发现,与亲本细胞相比,对替莫唑胺(temozolomide, TMZ)耐药的 TMZ-R 细胞中组蛋白赖氨酸脱甲基酶基因的表达明显增加,通过过表达或灭活 KDM5A 可以增加 TMZ 的抗性或恢复的敏感性,而且 TMZ-R 细胞的增殖也得到相应的加强和抑制^[12]。在体外实验中,通过药物洗脱可以恢复细胞对 TMZ 的敏感性^[13]。Vinogradova M 等^[14]研究表明,KDM5 家族的组蛋白去甲基酶催化赖氨酸 4(H3K4)上的组蛋白 H3 去甲基化是耐药细胞存活所必需的。抑制 KDM5 表达后可以减少标准化疗或靶向药物治疗的多种癌细胞系模型中耐药细胞数量。Hou J 等^[15]的研究发现,通过 shRNA 敲低降低 KDM5A 的表达可以抑制乳腺癌细胞增殖,而过表达 KDM5A 则可导致乳腺癌细胞的耐药。KDM5A 作为癌症治疗靶标的价值大小还取决于 KDM5A 的丧失是否可以阻断已建立的肿瘤生长通路而不是简单地延迟其癌变。研究表明,在携带肿瘤的 Rb1 +/-小鼠中 KDM5A 基因的条件性全身敲除足以减缓肿瘤生长并延长细胞存活,而不会对宿主造成明显的毒性^[16]。可见,生物信息学和基础研究所展示的 KDM5A 和肿瘤耐药及预后的密切关系,其已被初步确定为是一个潜在的抗癌药物靶标^[17]。

综上所述,生物信息学分析提示,KDM5A 表达与卵巢癌的年龄、病理分级、转移及耐药及预后密切相关,将为卵巢癌的治疗指导、预后判断提供新的方向。

参考文献:

- [1] Christensen J, Agger K, Cloos PA, et al. RBP2 belongs to a family of demethylases, specific for tri- and dimethylated lysine 4 on histone 3[J]. *Cell*, 2007, 128(6): 1063-1076.
- [2] McGrath J, Trojer P. Targeting histone lysine methylation in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2015, 150: 1-22.
- [3] Dabiri Y, Gama-brambila RA, Taškova K, et al. Imidazopyridines as potent KDM5 demethylase inhibitors promoting reprogramming efficiency of human iPSCs [J]. *i-Science*, 2019, 12: 168-181.
- [4] Ham J, Lee S, Lee H, et al. Genomewide methylation analysis identifies NOX4 and KDM5A as key regulators in inhibiting breast cancer cell proliferation by ginsenoside Rg3[J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(6): 1333-1355.
- [5] Gale M, Sayegh J, Cao J, et al. Screen-identified selective inhibitor of lysine demethylase 5A blocks cancer cell growth and drug resistance [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(26): 39931-39944.
- [6] Dai B, Huang H, Guan F, et al. Histone demethylase KDM5A inhibits glioma cells migration and invasion by down regulating ZEB1[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 99: 72-80.
- [7] La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors[J]. *Eur J Cancer Prev*, 2017, 26(1): 55-62.
- [8] Dahl JA, Jung I, Aanes H, et al. Broad histone H3K4me3 domains in mouse oocytes modulate maternal-to-zygotic transition[J]. *Nature*, 2016, 537(7621): 548-552.
- [9] Pasini D, Hansen KH, Christensen J, et al. Coordinated regulation of transcriptional repression by the RBP2 H3K4 demethylase and polycomb-repressive complex 2[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(10): 1345-1355.
- [10] Nishio H, Hayashi Y, Moritoki Y, et al. Distinctive changes in histone H3K4 modification mediated via KDM5a expression in spermatogonial stem cells of cryptorchid testes [J]. *J Urol*, 2014, 191(5 Suppl): 1564-1572.
- [11] Zhang LW, Ma J, Jin Y, et al. The expression of KDM5B and its impact on the chemoresistance in ovarian cancer [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 26(3): 406-409. [张立伟, 马骏, 金悦, 等. KDM5B 基因在卵巢癌中的表达及其对卵巢癌耐药能力的影响[J]. *现代妇产科进展*, 2017, 26(3): 406-409.]
- [12] Romani M, Daga A, Forlani A, et al. Targeting of histone demethylases KDM5A and KDM6B inhibits the proliferation of temozolomide-resistant glioblastoma cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): pii: E878.
- [13] Banelli B, Carra E, Barbieri F, et al. The histone demethylase KDM5A is a key factor for the resistance to temozolomide in glioblastoma[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(21): 3418-3429.
- [14] Vinogradova M, Gehling VS, Gustafson A. An inhibitor of KDM5 demethylases reduces survival of drug-tolerant cancer cells[J]. *Nat Chem Biol*, 2016, 12(7): 531-538.
- [15] Hou J, Wu J, Dombkowski A, et al. Genomic amplification and a role in drug-resistance for the KDM5A histone demethylase in breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2012, 4(3): 247-256.
- [16] Mcbrayer SK, Olenchock BA, Dinatale GJ, et al. Autochthonous tumors driven by Rb 1 loss have an ongoing requirement for the RBP2 histone demethylase [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(16): E3741-E3748.
- [17] Tanaka YO, Okada S, Satoh T, et al. Differentiation of epithelial ovarian cancer subtypes by use of imaging and clinical data: a detailed analysis[J]. *Cancer Imaging*, 2016, 16: 3.