

◆临床医学◆

铁死亡相关 lncRNA 在神经胶质瘤的预后价值分析*

陈伟鸿,吴琪琪,周越菡**

(桂林医学院药学院,广西桂林 541199)

摘要:通过分析癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas,TCGA)数据库的神经胶质瘤患者的转录组数据与临床数据,应用基因共表达法、单因素 Cox 回归法筛选与预后有关的铁死亡相关长非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA),根据 LASSO Cox 回归分析与筛选出的 lncRNA 在样本中的表达情况,将样本分为高、低风险两组,通过单因素及多因素独立预后分析、受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic Curve,ROC Curve)、Kaplan-Meier 生存曲线、风险曲线、基因富集分析(Gene Set Enrichment Analysis,GSEA)等方法评估铁死亡相关 lncRNA 在神经胶质瘤预后中的价值及临床意义,通过 TIMER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS 等方法分析免疫浸润情况,进一步对免疫功能、免疫检查点以及 N6-甲基腺苷(m⁶A)甲基化差异进行分析。结果获得预后相关的铁死亡相关 lncRNA 共 14 个。单因素及多因素独立预后分析、ROC 曲线结果表明,铁死亡相关 lncRNA 可作为独立的预后因子。Kaplan-Meier 生存曲线与风险曲线表明,高风险组的生存时间更短。GSEA 结果显示,高风险组中同种异体移植排斥、DNA 复制、错配修复等显著活跃,而低风险组长程增强效应、磷脂酰肌醇信号系统显著活跃等,此外,基于不同方法高、低风险组的免疫浸润情况也有所差异,高风险组的大部分免疫检查点表达显著高于低风险组,m⁶A 相关基因的表达在高、低风险组中也具有显著性差异。本研究表明,铁死亡相关 lncRNA 与神经胶质瘤患者的生存密切相关,可作为神经胶质瘤预后新的生物标志物和潜在的治疗靶点。

关键词:神经胶质瘤 铁死亡 lncRNA 生物信息学 生物标志物

中图分类号:R739.41 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2022)02-0323-11

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20220526.013

神经胶质瘤起源于神经胶质细胞,是最常见的中枢神经系统原发性恶性肿瘤,占有中枢神经系统恶性肿瘤的 80%左右^[1]。近年来,尽管神经胶质瘤的

外科手术治疗、靶向治疗与免疫治疗等治疗方法取得了重大突破,但神经胶质瘤患者的预后仍然较差^[2,3]。随着科学技术的不断发展,神经胶质瘤的诊

收稿日期:2021-11-06

*国家自然科学基金项目(81660031,81360090)资助。

【作者简介】

陈伟鸿(1996-),男,在读硕士研究生,主要从事肿瘤药理学研究,E-mail:honggg111@163.com。

【通信作者】**

周越菡(1985-),女,教授,硕士研究生导师,主要从事肿瘤药理学研究,E-mail:yuehanzhou2012@163.com。

【引用本文】

陈伟鸿,吴琪琪,周越菡.铁死亡相关 lncRNA 在神经胶质瘤的预后价值分析[J].广西科学,2022,29(2):323-333.

CHEN W H,WU Q Q,ZHOU Y H. Analysis of Prognostic Values of Ferroptosis-related lncRNA in Glioma [J]. Guangxi Sciences,2022,29(2):323-333.

断与治疗趋于基因和分子水平,寻找特异性的临床标志物有助于神经胶质瘤的早期诊断和准确预后,为个体化治疗提供了可能^[4]。

铁死亡是不同于自噬与凋亡的新型细胞死亡方式,其依赖于细胞内铁离子与活性氧含量的变化,引起细胞脂质过氧化,导致调节性细胞坏死^[5]。Long non-coding RNA (lncRNA) 是一类长度大于 200 个核苷酸、以缺少或者无开放阅读框架为特征的 RNA 分子,是体内重要的信号分子,调控基因的表达,参与各种生物调控过程如转录沉默、染色体修饰等,与肿瘤发生、发展和转移等密切相关^[6]。目前,国内外对铁死亡相关 lncRNA 的研究较少,有研究表明, LINC00618 可以增加铁离子与活性氧的水平并调控相关基因导致肿瘤细胞铁死亡,同时改善抗肿瘤药物的耐药性,提示铁死亡相关 lncRNA 在肿瘤治疗中的重要性^[7]。lncRNA 可以在外泌体中选择性地包装、分泌和在细胞之间转移,且外泌体能够穿过血脑屏障 (Blood-Brain Barrier, BBB) 并调节神经胶质瘤增殖、侵袭、血管生成、免疫逃逸和治疗抵抗等,展现 lncRNA 作为神经胶质瘤新型的生物标志物与潜在治疗靶点的巨大潜力^[8]。然而,通过铁死亡相关 lncRNA 评估神经胶质瘤患者预后与生存率的研究仍较少。

本研究将通过生物信息学方法,分析从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 中获得神经胶质瘤患者的转录组数据与临床数据,借助基因共表达等方法寻找铁死亡相关 lncRNA,通过生存分析、独立预后分析、受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characteristic Curve, ROC Curve)、列线图、基因富集分析 (Gene Set Enrichment Analysis, GSEA) 等方法,评估铁死亡相关 lncRNA 在神经胶质瘤预后中的价值及临床意义,通过 TIMER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS 等方法分析免疫浸润情况,进一步对免疫功能、免疫检查点以及 N6-甲基腺苷 (m⁶A) 甲基化差异进行分析,为神经胶质瘤患者的基因治疗与靶向治疗提供新策略。

1 材料与方法

1.1 获得神经胶质瘤转录组数据与筛选铁死亡相关 lncRNA

从 TCGA 数据库抽取 698 名神经胶质瘤患者的

转录组数据与临床数据,通过 FerrDB 数据库 (<http://www.zhounan.org/ferrdb/>) 获得目前已知的 259 个铁死亡基因,通过基因共表达的方法计算铁死亡基因与 lncRNA 的关联系数,根据 $|cor| > 0.4$, P -value < 0.05 进行初步筛选,再通过单因素 Cox 回归分析结果再次筛选,得到预后相关的铁死亡相关 lncRNA,根据 LASSO Cox 回归分析与铁死亡相关 lncRNA 的表达情况计算每个样本的风险评分,通过 cytoscape 3.8.2 软件对上述结果绘制 lncRNA-基因网络图。

1.2 风险评分独立预后分析

将风险评分与临床特征 (年龄、性别、疾病分型) 进行单因素独立预后分析与多因素独立预后分析,通过 R 软件绘制森林图,并通过绘制 ROC 曲线验证观察该模型预测患者生存情况的准确性,验证独立预后分析结果,绘制列线图预测患者生存率。

1.3 高、低风险组生存分析

根据风险得分的中位值将 698 个样本分为高风险组与低风险组,对高、低风险组结合临床生存数据进行 Kaplan-Meier 生存分析,通过 R 软件绘制生存曲线与风险曲线,绘制热图,对 lncRNA 在高、低风险组总的表达情况进行可视化。

1.4 高、低风险组基因富集分析

对高、低风险组神经胶质瘤患者的基因表达矩阵进行基因 ID 转换,通过 GSEA 4.1.0 软件对高、低风险组进行基因富集分析,设置 GSEA 分析参数,得到 GSEA 结果后根据归一化富集分数 (Normalized Enrichment Score, NES) > 1 、名义上 (Nominal, NOM) $P < 0.05$, 错误发现率 (False Discovery Rate, FDR) $q < 0.25$ 进行筛选。

1.5 高、低风险组免疫与 m⁶A 相关基因差异分析

从 TIMER 数据库获得 TCGA 数据库免疫浸润样本,通过 TIMER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS、QUANTISEQ、MCPOUNTER、XCELL、EPIC 等方法,分析包括 B 细胞、CD4+ T 细胞、CD8+ T 细胞等免疫细胞在高、低风险组神经胶质瘤患者中的免疫浸润情况,通过 R 软件制作热图,对高、低风险组的免疫浸润情况进行可视化分析,计算高、低风险组免疫功能、免疫检查点、m⁶A 相关基因的差异,通过 R 软件绘制箱线图进行可视化分析。

2 结果与分析

2.1 铁死亡相关 lncRNA 的筛选

经过初步筛选,通过基因共表达的方法获得铁死亡相关 lncRNA 共 2 536 个,再经过单因素 Cox 回归分析,共确定 14 个预后相关的铁死亡相关 lncRNA,绘制 lncRNA-基因网络图(图 1),该 14 个 lncRNA

(包括 AC002116.2、LINC02100、LINC00900、AL441992.1、LINC01426、CYTOR、AP001486.2、LINC01503、MIR4435-2HG、OSMR-AS1、CRNDE、AC022613.1、AL133415.1、WAC-AS1)与 94 个铁死亡基因有关联,将这 14 个 lncRNA 作为后续的研究对象,对其在 698 个胶质瘤样本中的表达情况与 LASSO Cox 回归分析结果进行风险评估。

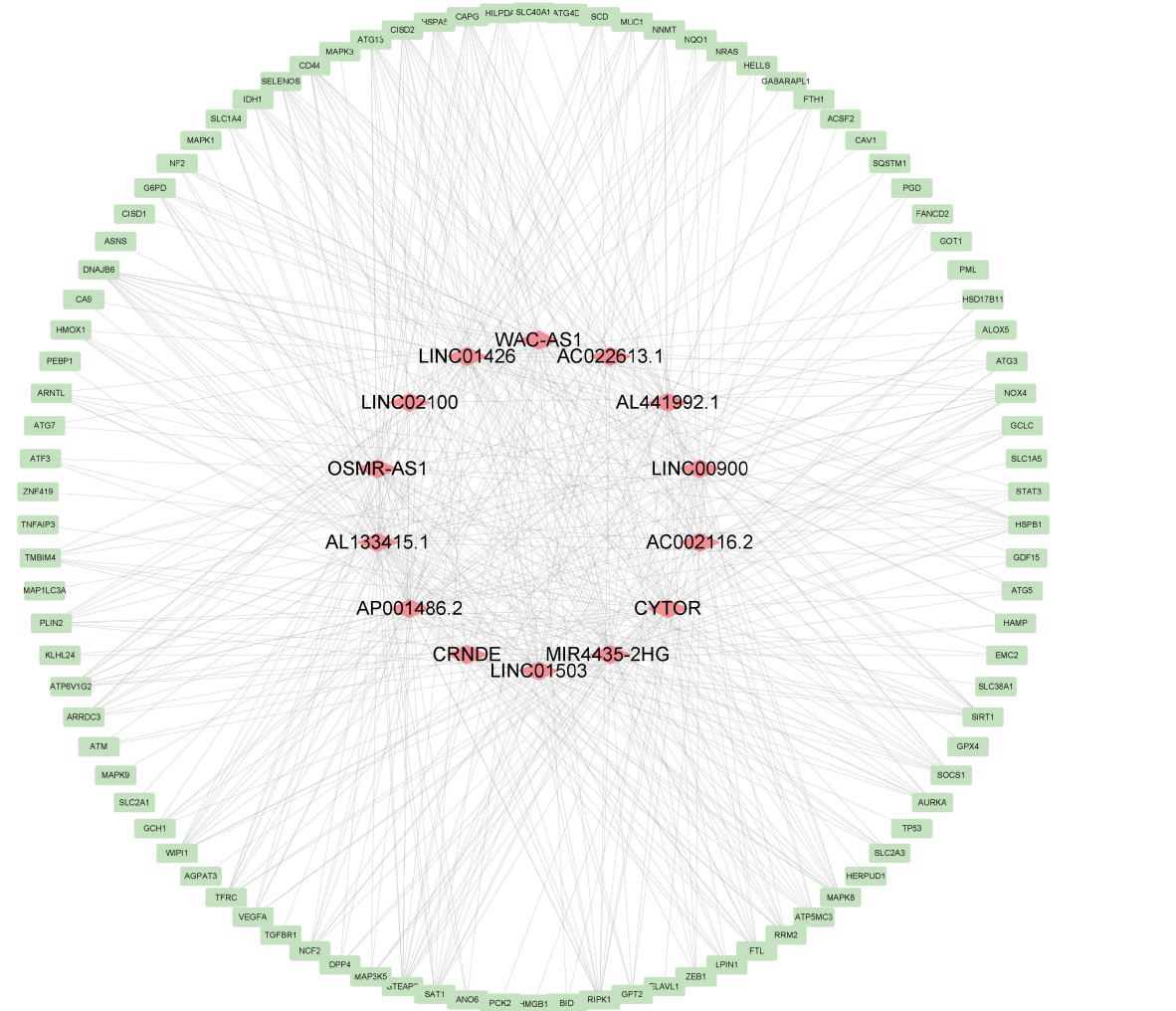


图 1 14 个铁死亡相关 lncRNA-基因网络图

Fig. 1 14 ferroptosis-related lncRNA-gene network map

2.2 风险评估独立预后分析

风险评估与各种临床特征进行单因素、多因素独立预后分析,如图 2(a)、图 2(b)所示, P 值均小于 0.001,说明风险评估结果可以作为一个独立的特征来预测神经胶质瘤患者的预后。图 2(c)、图 2(d)的 ROC 曲线表明,风险评估的曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)为 0.882,高于年龄、性别、疾病分型这些临床特征,表明风险评估相较于年龄、性别、疾病分型这些临床特征,更可以预测患者疾病生存率,

且风险评估 1,2,3 a 的 ROC 曲线中的 AUC 值均大于 0.7,均可以有效预测患者生存率。根据以上结果,如图 2(e)所示,绘制列线图来预测临床中患者的生存率,若为 53 岁左右的 G3 期女性高风险患者,根据列线图可以评分为 196 分,其对应的生存时间小于 5 a 的概率为 0.873,小于 3 年的概率为 0.614,小于 1 年的概率为 0.157,可为临床中预测患者的生存率提供参考。

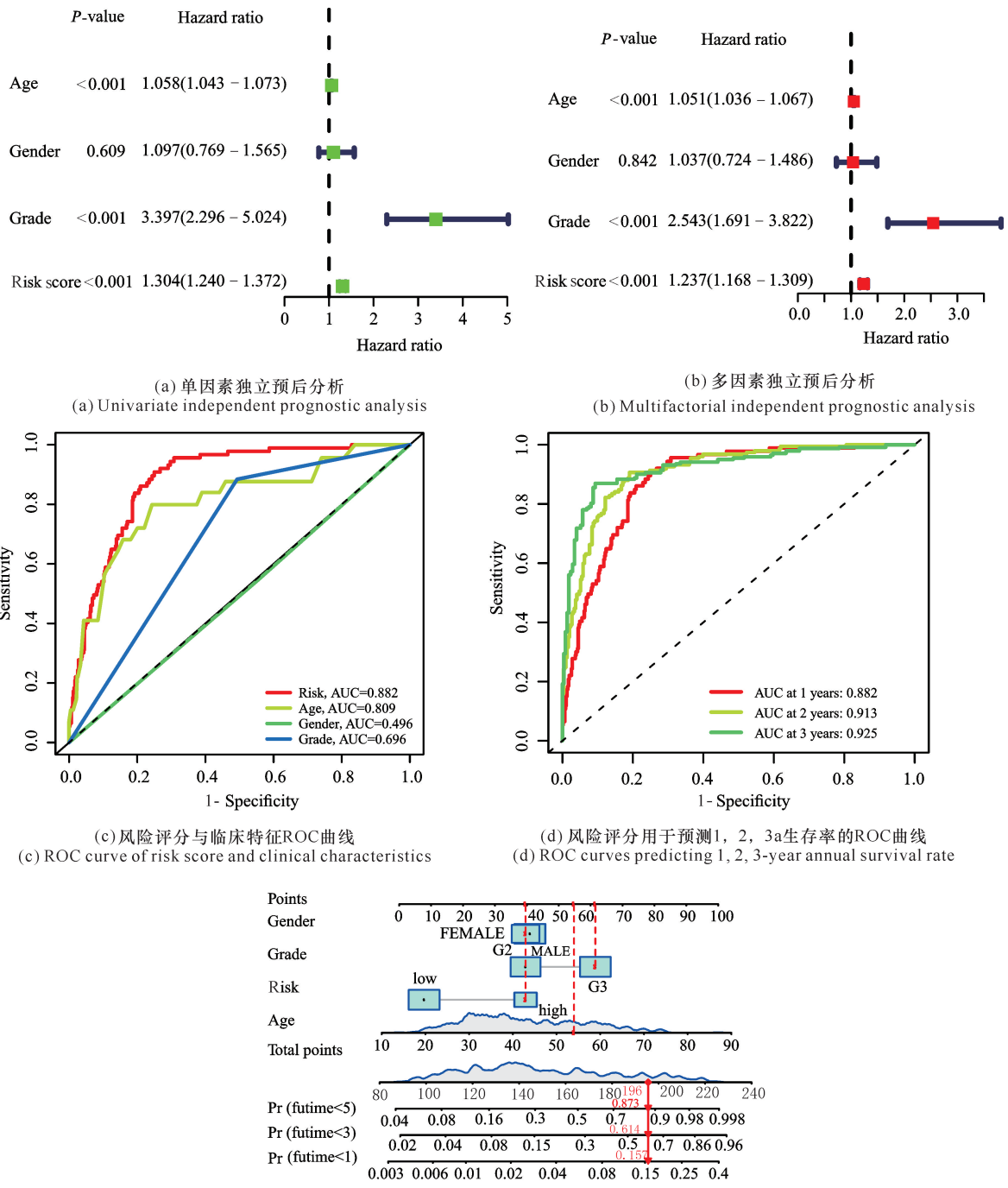


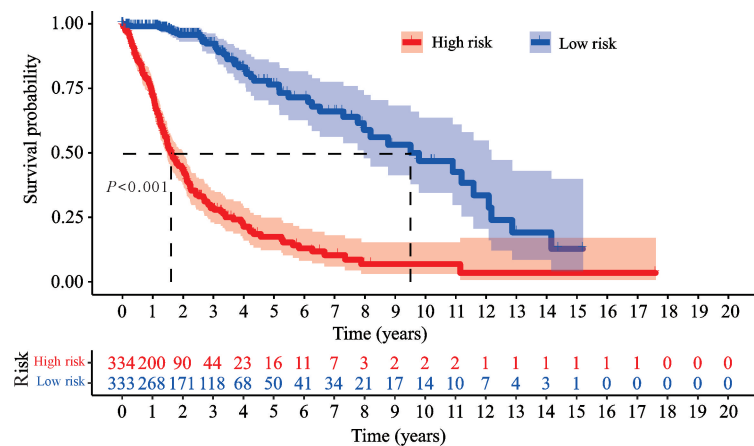
图2 风险评分预后分析结果

Fig. 2 Prognostic analysis results of risk scores

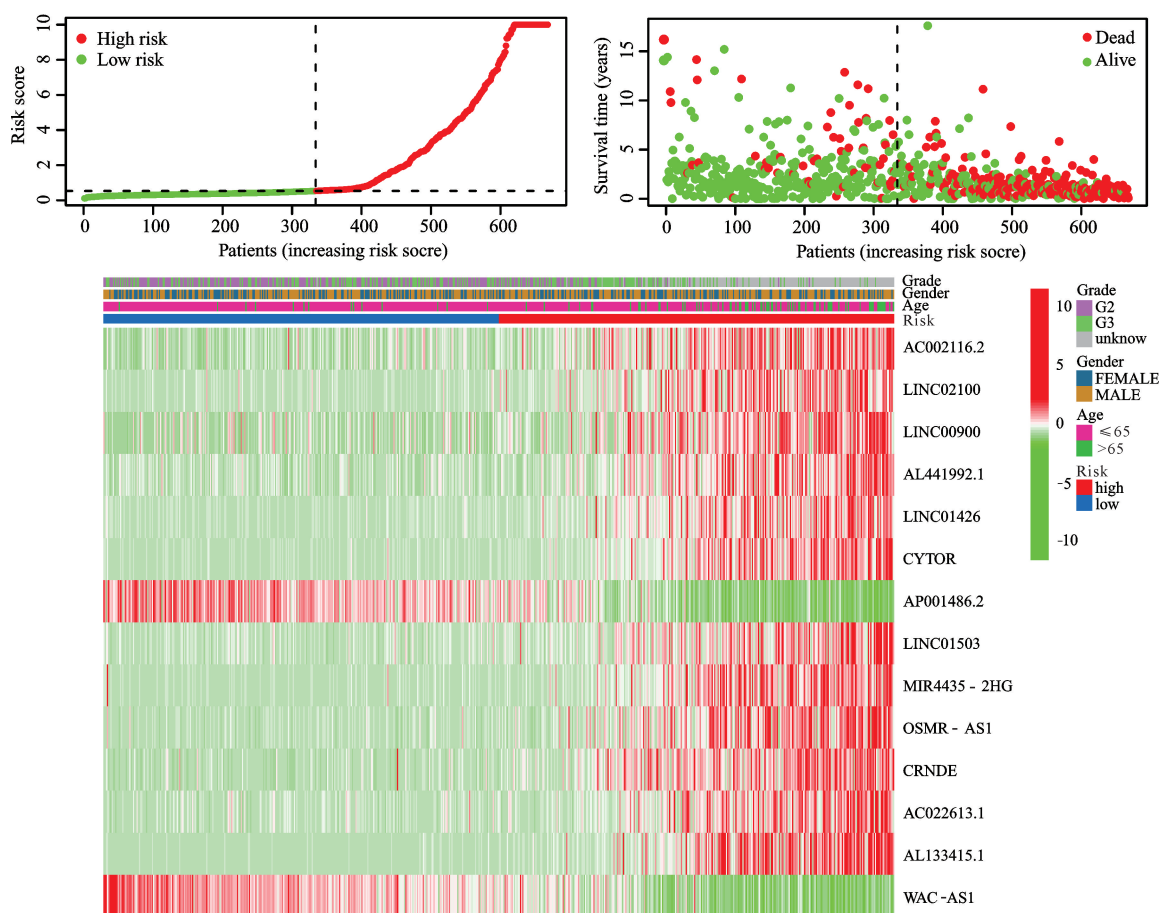
2.3 高、低风险组生存分析

根据风险评分的中位值将 698 个样本分为高、低风险两组,根据 Kaplan-Meier 生存分析,如图 3(a)所示,高风险组的生存率显著低于低风险组,差异具有统计学意义。同时在风险曲线图 3(b)中可以看到,698 个神经胶质瘤患者中高风险组的患者死亡数更高,且 AC002116.2、LINC02100、LINC00900、

AL441992.1、LINC01426、CYTOR、LINC01503、MIR4435-2HG、OSMR-AS1、CRNDE、AC022613.1、AL133415.1 在高风险组中的表达相对低风险组显著升高,而 AP001486.2、WAC-AS1 在低风险组的表达相对高风险组显著升高,且在高、低风险组中,年龄和性别均有显著差异。



(a) 高、低风险组的Kaplan-Meier生存曲线
(a) Kaplan-meier survival curve of high and low risk groups



(b) 高、低风险组的风险曲线
(b) Risk curves of high and low risk groups

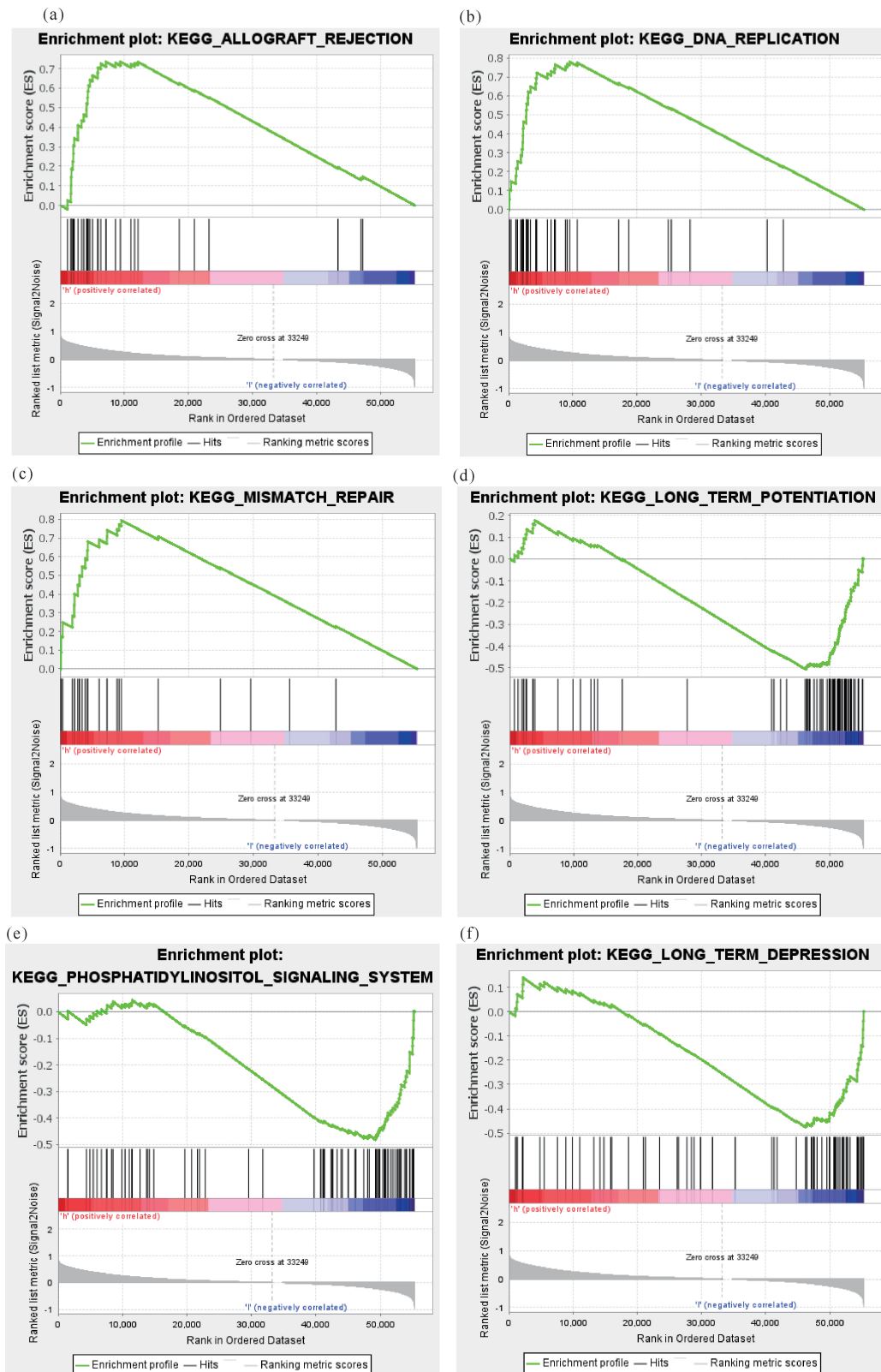
图3 高、低风险组生存分析结果

Fig. 3 Survival analysis results of high and low risk groups

2.4 高、低风险组基因富集分析

高、低风险组的 GSEA 结果如图 4 所示。高风险组中同种异体移植排斥、DNA 复制、错配修复等较

低风险组显著活跃[图 4:(a) - (c)], 而低风险组中
长时程增强效应、磷脂酰肌醇信号系统、长时程抑制
效应等较高风险组显著活跃[图 4:(d) - (f)]。



(a) - (c) 上调前三位; (d) - (f) 下调前三位

(a) - (c) The top three up-regulated; (d) - (f) The top three down-regulated

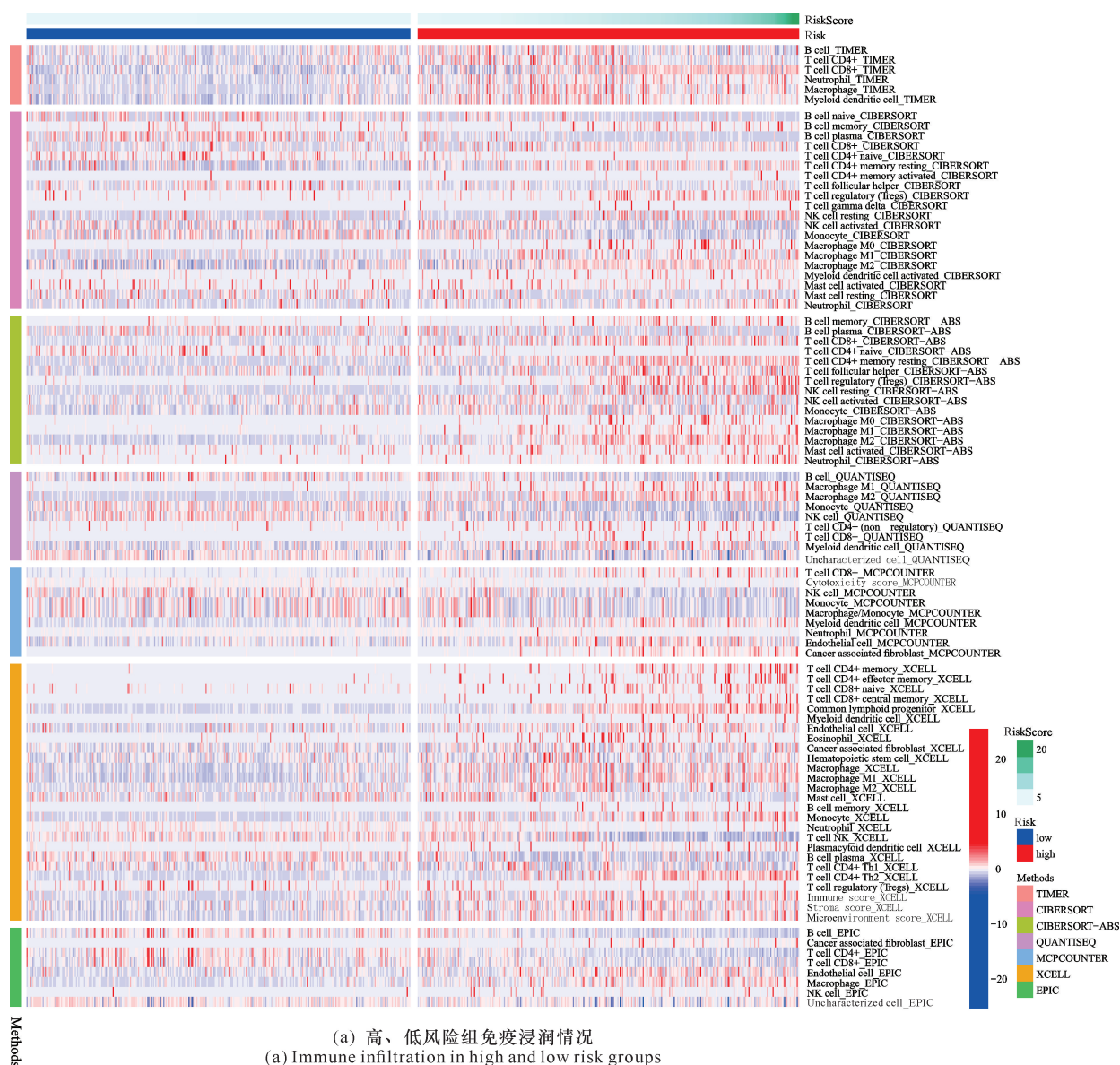
图4 基因富集分析结果

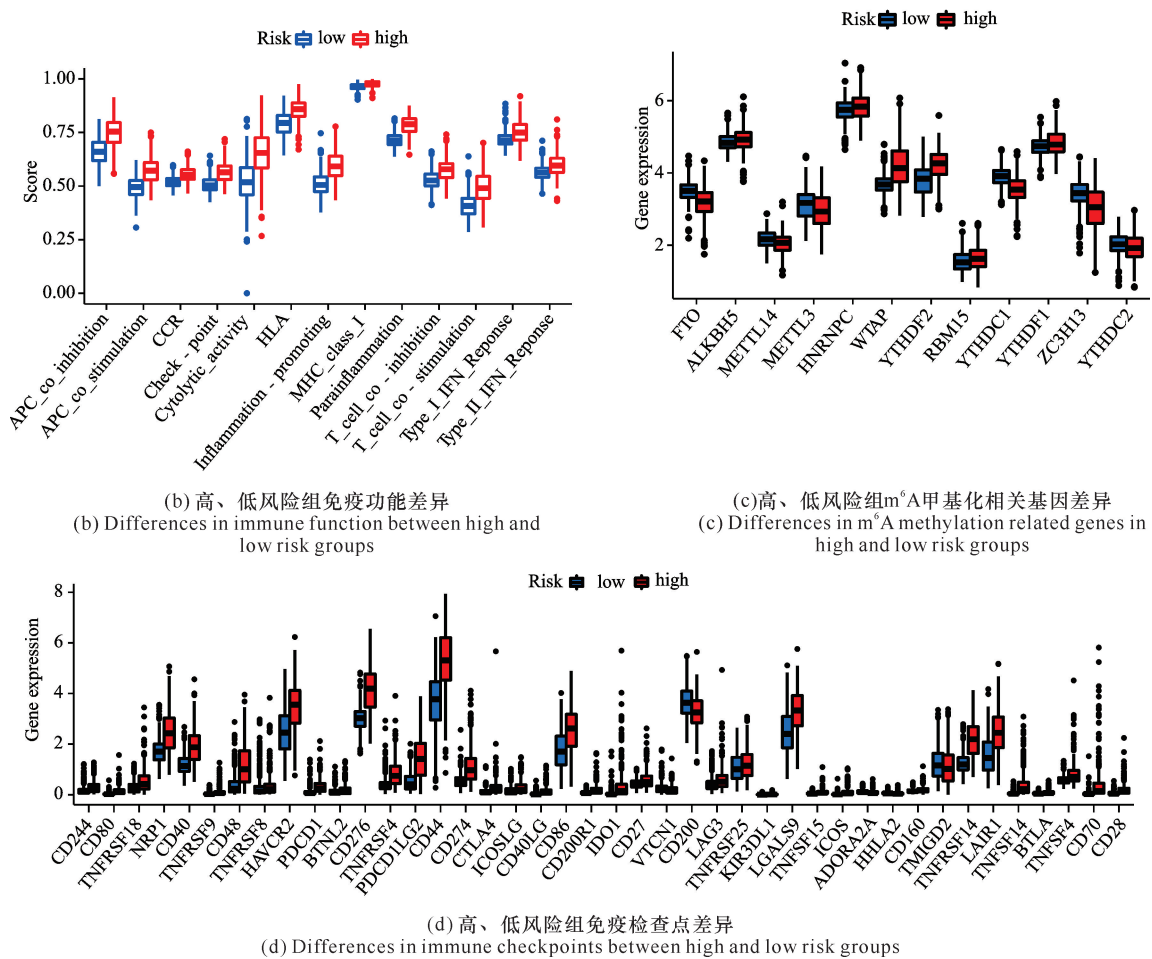
Fig. 4 Results of GSEA

2.5 高、低风险组免疫及 m⁶A 相关基因的差异

基于 TIMER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS、QUANTISEQ、MCPOUNTER、XCELL、EPIC 等方法, 高、低风险组的免疫浸润如图 5 所示, 在免疫功能上高、低风险组的免疫检查点 (Check-point)、趋化因子受体 (C-C Chemokine Receptor, CCR)、人类白细胞抗原 (Human Leukocyte Antigen, HLA) 等均具有显著差异, 考虑高、低风险组在

免疫检查点上有显著差异, 对免疫检查点作进一步分析, 可以观察到免疫检查点 PDCD-1 (即 PD-1)、CD44、CTLA4 等在高、低风险组均具有显著差异, 且大部分的免疫检查点在高风险组中显著高于低风险组。m⁶A 相关基因 FTO、ALKBH5、METTL14、METTL3、HNRNPC、WTAP、YTHDF2、RBM15、YTHDC1、YTHDF1、ZC3H13、YTHDC2 的表达在高、低风险组中也具有显著差异。



图5 高、低风险组免疫及 m⁶A 相关基因的差异Fig. 5 Differences of immunity and m⁶A related genes in the high and low risk groups

3 讨论

神经胶质瘤是一种恶性程度极高、侵袭性极强的恶性肿瘤,目前的治疗手段仍无法根治,且不同的患者其预后也不相同。随着肿瘤的基因治疗与免疫治疗的不断发展,目前迫切需要寻找新的生物标志物协助临床医生完善神经胶质瘤的治疗方案。生物信息学是信息技术与生物医药交叉融合发展的学科,应用生物信息学方法,对生物学数据进行分析,研究其生物过程^[9],同时可预测有效的治疗靶点,指导疾病的诊断、治疗、预后等,对药物的研发、个体化治疗有重大意义^[10]。

肿瘤研究的主要挑战之一是如何有效杀死肿瘤细胞,同时不影响正常细胞。肿瘤细胞为了促进生长,与正常细胞相比,肿瘤细胞内铁的需求增加,这种铁依赖性的特性会使肿瘤细胞更容易受到铁催化的坏死,引起肿瘤细胞铁死亡,同时增敏化学治疗药物,减少耐药,提示铁死亡作用机制在治疗肿瘤领域的巨

大潜力^[11]。lncRNA 虽然不编码蛋白质,但是在生物体内可以与某些 miRNA 结合,作为竞争内源性 RNA 调控相关基因的表达,参与生物体内各项生物过程^[12]。近年来,有研究报道 lncRNA 可以通过影响铁死亡相关的 p53 信号通路,抑制铁死亡相关基因 SLC7A11 的表达来促进肿瘤细胞铁死亡^[13],进一步表明 lncRNA 对调控肿瘤细胞铁死亡有重要作用。lncRNA 在多种癌症诊断、预后与治疗中有非常重要的意义,有研究表明 lncRNA 与神经胶质瘤患者的肿瘤大小、WHO 分级和预后相关,并且提出 lncRNA 可以作为神经胶质瘤临床诊断、治疗和预后的潜在分子生物标志物^[14]。因此,本研究旨在研究铁死亡相关 lncRNA 在神经胶质瘤预后中的价值及临床意义。

本研究通过生物信息学的分析方法共筛选出 14 个铁死亡相关 lncRNA,包括 AC002116.2、LINC02100、LINC00900、AL441992.1、LINC01426、CYTOR、AP001486.2、LINC01503、MIR4435-2HG、OSMR-AS1、CRNDE、AC022613.1、AL133415.1、

WAC-AS1,它们在高、低风险组中的表达均有差异。除 AP001486.2、WAC-AS1 外,其余 12 个 lncRNA 在高风险组中的表达显著高于低风险组。已有研究表明 CRNDE、CYTOR 可作为肿瘤患者的预后生物标志物^[15,16],本研究结果与现有研究结果相符,证明通过生物信息学方法筛选出的 14 个 lncRNA 作为预后生物标志物的可靠性。

为了进一步探讨筛选出来的 14 个 lncRNA 在神经胶质瘤中预后的临床意义,本研究通过单因素与多因素 Cox 分析,得到的风险评分可作为独立的预后因子,与年龄、疾病分型相同,可以评估患者预后情况,ROC 曲线验证独立预后分析的结果,同时绘制列线图可预测临床中神经胶质瘤患者的生存率。Kaplan-Meier 生存曲线与风险曲线进一步验证筛选出来的 14 个 lncRNA 在神经胶质瘤患者中的预后价值,高风险组的患者表现出较低的生存率,低风险组的患者表现出较高的生存率,两者之间的差异具有统计学意义。最后通过基因富集分析,研究高、低风险组的患者其生物学功能与相关信号通路的差异,发现高风险组中同种异体移植排斥、DNA 复制、错配修复等显著活跃,而低风险组磷脂酰肌醇信号系统显著活跃。考虑到磷脂酰肌醇信号系统涉及广泛的细胞过程,包括生长、代谢、分化、增殖等,且与免疫细胞的正常功能和分化有着重要关系^[17],本研究进一步对高、低风险组患者中免疫相关的差异进行分析。

肿瘤浸润免疫细胞是促进和调节肿瘤发展和生长的复杂微环境的重要部分,影响着肿瘤的诊断、生存和临床治疗敏感性等,近年来在中枢神经系统肿瘤中浸润免疫细胞取得了重要进展,有研究表明巨噬细胞、淋巴细胞(特别是 T 细胞和 NK 细胞,以及较少的 B 细胞)对中枢神经系统肿瘤的浸润程度显著^[18]。本研究通过不同的免疫浸润分析方法分析高、低风险组的免疫浸润情况,高风险组的免疫浸润程度较低风险组显著。进一步对高、低风险组的免疫功能进行比较,高风险组的免疫检查点(Checkpoint)、趋化因子受体(CCR)、人类白细胞抗原(HLA)等免疫功能均显著高于低风险组,考虑到高、低风险组存在显著差异,且近年来免疫检查点抑制剂对肿瘤治疗的重要性,本研究进一步分析高、低风险组免疫检查点的差异。

免疫检查点是在免疫应答过程中,调节 T 细胞受体抗原识别的共刺激或者抑制信号,在正常生理条件下,免疫检查点可以调节免疫功能,防止机体免疫

功能过度活化,避免自身免疫性疾病的发生。但免疫检查点过度表达时,免疫功能就会受到抑制;反之,当免疫检查点表达下降时,机体的免疫功能也会异常。肿瘤细胞可以影响免疫检查点,使得抗原不能有效被提呈,机体免疫功能不能被有效激活,从而抑制免疫细胞的功能,起到免疫逃逸的作用^[19]。目前,临床中已出现取得较好治疗效果的免疫检查点抑制剂,如 PD-1 单克隆抗体、CTLA-4 抗体等,可以解除肿瘤细胞对免疫检查点的作用,激活机体的免疫系统,有效杀伤肿瘤细胞^[20]。通过对高、低风险组免疫检查点的差异进行分析,发现 PDCD-1(即 PD-1)、CD44、CTLA-4 等均有显著差异,且高风险组中大部分的免疫检查点显著高于低风险组。

RNA 甲基化是一种可逆的 RNA 转录后修饰,对许多生物过程有重大的影响。 m^6A 被认为是最常见的真核细胞 mRNA 甲基化修饰类型之一,存在于多种生物体中。 m^6A 甲基化在大脑的不同发育阶段控制神经干细胞的发育及其向神经元、胶质细胞(如少突胶质细胞和星形胶质细胞)的分化^[21]。有研究表明, m^6A 修饰可以通过多种机制在胶质瘤中发挥关键作用,为胶质瘤的早期诊断、靶向治疗、改善患者预后提供更多可能,具有重要的临床意义^[22]。因此,本研究对高、低风险组中 m^6A 甲基化相关基因的差异作进一步分析,发现高、低风险组中 FTO、ALK-BH5、METTL14、METTL3、HNRNPC、WTAP、YTHDF2、RBM15、YTHDC1、YTHDF1、ZC3H13、YTHDC2 均有显著差异,提示靶向上述基因 m^6A 甲基化的基因治疗可为神经胶质瘤的治疗提供新策略。

4 结论

根据筛选出的 14 个铁死亡相关 lncRNA 在样本中的表达情况与 LASSO Cox 回归分析结果进行风险评分,将样本分为高风险组与低风险组,高、低风险组的生存曲线、风险曲线等均具有显著差异,风险评分结果可作为独立预后因素,提示上述铁死亡相关 lncRNA 可以作为神经胶质瘤新的生物标志分子。此外,本研究对高、低风险组免疫浸润、免疫功能、免疫检查点、 m^6A 甲基化的差异进行了探讨,为神经胶质瘤患者的基因治疗与免疫治疗提供了有价值的参考。

参考文献

- [1] XU S C, TANG L, LI X Z, et al. Immunotherapy for gli-

- oma: Current management and future application [J]. *Cancer Letters*, 2020, 476: 1-12.
- [2] MIYAUCHI J T, TSIRKA S E. Advances in immunotherapeutic research for glioma therapy [J]. *Journal of Neurology*, 2018, 265(4): 741-756.
- [3] 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会, 上海市抗癌协会神经肿瘤分会. 中国中枢神经系统胶质瘤免疫和靶向治疗专家共识(第二版)[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(43): 3388-3396.
- [4] LUO Y, HOU W T, ZENG L, et al. Progress in the study of markers related to glioma prognosis [J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2020, 24(14): 7690-7697.
- [5] MOU Y H, WANG J, WU J C, et al. Ferroptosis, a new form of cell death: Opportunities and challenges in cancer [J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2019, 12: 34. DOI: 10. 1186/s13045-019-0720-y.
- [6] ANASTASIADOU E, FAGGIONI A, TRIVEDI P, et al. The nefarious nexus of noncoding RNAs in cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(7): 2072. DOI: 10. 3390/ijms19072072.
- [7] WANG Z L, CHEN X W, LIU N, et al. A nuclear long non-coding RNA LINC00618 accelerates ferroptosis in a manner dependent upon apoptosis [J]. *Molecular Therapy*, 2021, 29(1): 263-274.
- [8] CHENG J, MENG J L, ZHU L, et al. Exosomal noncoding RNAs in glioma: Biological functions and potential clinical applications [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19: 66. DOI: 10. 1186/s12943-020-01189-3.
- [9] 石桃雄, 赵佳利, 田桃, 等. 苦荞 CCT 基因家族生物信息学及表达分析[J]. *广西科学*, 2021, 28(3): 301-309.
- [10] 佟春晓, 陈海英, 孙曼妮, 等. 子痫前期患者胎盘组织中环状 RNA 差异表达的生物信息学分析[J]. *中国医科大学学报*, 2021, 50(8): 673-677.
- [11] HASSANNIA B, VANDENABEELE P, VANDENBERGHE T. Targeting ferroptosis to iron out cancer [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(6): 830-849.
- [12] WANG L Y, CHO K B, LI Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA)-mediated competing endogenous RNA networks provide novel potential biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(22): 5758. DOI: 10. 3390/ijms20225758.
- [13] MAO C, WANG X, LIU Y T, et al. A G3BP1-interacting lncRNA promotes ferroptosis and apoptosis in cancer via nuclear sequestration of p53 [J]. *Cancer Research*, 2018, 78(13): 3484-3496.
- [14] ZHOU Q, LIU J, QUAN J, et al. lncRNAs as potential molecular biomarkers for the clinicopathology and prognosis of glioma: A systematic review and meta-analysis [J]. *Gene*, 2018, 668: 77-86.
- [15] LIANG J Y, WEI X, LIU Z H, et al. Long noncoding RNA CYTOR in cancer: A TCGA data review [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2018, 483: 227-233.
- [16] MOMTAZMANESH S, REZAEI N. Long non-coding RNAs in diagnosis, treatment, prognosis, and progression of glioma: A state-of-the-art review [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 712786. DOI: 10. 3389/fonc. 2021. 712786.
- [17] PREITE S, GOMEZ-RODRIGUEZ J, CANNONS J L, et al. T and B-cell signaling in activated PI3K delta syndrome: From immunodeficiency to autoimmunity [J]. *Immunological Reviews*, 2019, 291(1): 154-173.
- [18] DOMINGUES P, GONZÁLEZ-TABLAS M, OTERO Á, et al. Tumor infiltrating immune cells in gliomas and meningiomas [J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2016, 53: 1-15.
- [19] DARVIN P, TOOR S M, NAIR V S, et al. Immune checkpoint inhibitors: Recent progress and potential biomarkers [J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2018, 50(12): 1-11.
- [20] 李向敏, 于莉, 张晓晔. 免疫检查点在肿瘤治疗中的作用机制及研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(12): 1962-1965.
- [21] PAN T, WU F, LI L L, et al. The role of m⁶A RNA methylation in CNS development and glioma pathogenesis [J]. *Molecular Brain*, 2021, 14(1): 119. DOI: 10. 1186/s13041-021-00831-5.
- [22] GALARDI S, MICHENZI A, CIAFRÈ S A. Insights into the regulatory role of m⁶A epitranscriptome in glioblastoma [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(8): 2816. DOI: 10. 3390/ijms21082816.

Analysis of Prognostic Values of Ferroptosis-related lncRNA in Glioma

CHEN Weihong, WU Qiqi, ZHOU Yuehan

(College of Pharmacy, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541199, China)

Abstract: The transcriptomic data and clinical data of glioma patients of The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were analyzed, and gene co-expression, univariate Cox hazard analysis were utilized to screen ferroptosis-related long non-coding RNA (lncRNA) associated with prognosis. According to LASSO Cox regression analysis and the screened lncRNA expression in the samples, the samples were divided into high and low risk groups. The value and clinical significance of iron death-related lncRNA in the prognosis of glioma were evaluated by univariate and multivariate independent prognostic analysis, Receiver Operating Characteristic Curve (ROC Curve), Kaplan-Meier survival curve, risk curve, and Gene Set Enrichment Analysis (GSEA). The immune infiltration was analyzed by TIMER, CIBERSORT, CIBERSORT-ABS and other methods, and the differences in immune function, immune checkpoint and methylation of N6-methyladenosine (m^6A) were further analyzed. A total of 14 ferroptosis-related lncRNA associated with prognosis were obtained. The results of univariate Cox regression analysis, multivariate Cox regression analysis and ROC curves suggested that iron mortality associated lncRNA could be used as independent prognostic factors. Kaplan-Meier survival curve and risk curve showed that the survival time of the high-risk group was shorter. GSEA results showed that allograft rejection, DNA replication, mismatch repair, etc. were significantly active in the high-risk group, while the long-range enhancement effect and phosphatidylinositol signaling system were significantly active in the low-risk group. In addition, there were differences in immune infiltration in the high-risk group based on different methods. The expression of immune checkpoints in high risk group was significantly higher than that in low risk group, and most of the immune checkpoints in high risk group were significantly higher than those in low risk group. The expression of m^6A -related genes was also significantly different in the high-risk and low-risk groups. This study revealed that ferroptosis-related lncRNA are closely related to the survival of patients with glioma and can be used as new biomarkers and potential therapeutic targets for glioma prognosis.

Key words: glioma; ferroptosis; lncRNA; bioinformatics; biomarker

责任编辑:梁 晓



微信公众号投稿更便捷

联系电话:0771-2503923

邮箱:gxxk@gxas.cn

投稿系统网址:<http://gxxk.ijournal.cn/gxxk/ch>