

# 多数据库联合探究 TEKT2 在卵巢癌中的作用

袁美莉, 李妍, 赵亮\*

(青海大学附属医院, 中国青海 西宁 810012)

**摘要:** 为了探讨筑丝蛋白 2 (tektin 2, TEKT2) 在卵巢癌 (ovarian cancer, OV) 中的表达情况、临床意义及功能机制, 为 OV 的早期诊断和治疗提供新思路, 本研究通过多个数据库的联合运用探讨 TEKT2 在 OV 中的作用。首先, 应用 GEPIA2 数据库分析 TEKT2 在 OV 中的表达情况, 同时使用 GEPIA2 数据库、TIMER 数据库和 Kaplan-Meier 绘图平台探究 TEKT2 在 OV 中的预后价值; 其次, 采用 Pearson 分析探究 TEKT2 与肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53) 在 OV 中的相关性, 并且基于 Kaplan-Meier 绘图平台探究 TEKT2 预后价值与 TP53 突变类型的关系; 再次, 通过 TIMER 数据库分析 TEKT2 与免疫细胞的相关性; 最后, 实时聚合酶链反应 (real-time PCR) 被用来验证 TEKT2 在 OV 细胞中的表达, 细胞增殖毒性检测 (CCK-8) 被用来评估 TEKT2 与 OV 细胞增殖的关系。结果显示: TEKT2 在 OV 中高表达, 与 OV 患者的预后较好相关, 且是一个独立预后因素; 在 OV 患者中, TEKT2 与 TP53 的表达呈正相关, 并且在野生型 TP53 患者中, TEKT2 具有预后价值; TEKT2 的高表达与巨噬细胞和中性粒细胞密切相关, 其中 TEKT2 的臂水平缺失与中性粒细胞的浸润显著相关。进一步的 CCK-8 实验结果表明, TEKT2 可抑制 OV 细胞的增殖。上述研究提示, TEKT2 可能通过调节免疫细胞的浸润和抑制 OV 细胞的增殖影响 OV 患者预后。

**关键词:** 筑丝蛋白 -2 (TEKT2); 卵巢癌 (OV); 预后分析; 免疫细胞浸润; 细胞增殖; 生物信息学

中图分类号: Q811.4, R737

文献标志码: A

文章编号: 1007-7847(2023)02-0170-09

## Exploration of the Role of TEKT2 in Ovarian Cancer by Combination of Multiple databases

YUAN Meili, LI Yan, ZHAO Liang\*

(Qinghai University Affiliated Hospital, Xining 810012, Qinghai, China)

**Abstract:** To investigate the expression, clinical significance and functional mechanism of tektin 2 (TEKT2) in ovarian cancer (OV), and provide new ideas in early diagnosis and treatment of OV, multiple databases were combined to explore the functions of TEKT2 in OV. Firstly, the expression of TEKT2 in the OV tissue was analyzed using GEPIA2 database. The prognostic value of TEKT2 in patients with OV was explored by GEPIA2 and TIMER databases and Kaplan-Meier plotter. Secondly, the correlation between TEKT2 and tumor protein 53 (TP53) in OV was explored by Pearson correlation analysis, and the relation between TEKT2 prognostic value and TP53 mutation type was analyzed using Kaplan-Meier plotter. Thirdly, the correlation between TEKT2 and immune cells was analyzed by TIMER database. Finally, the expression of TEKT2 in OV cells was verified by real time-PCR, and the effect of TEKT2 on the proliferation of OV cells was evaluated using Cell Counting Kit-8 (CCK-8). The results showed that TEKT2 was highly expressed in OV tissue, which was related to a good prognosis of OV patients, and TEKT2 was an independent prognostic factor. In OV patients, TEKT2 was positively correlated with the expression of TP53, and in wild-type TP53 patients, TEKT2 had prognostic value. High expression of TEKT2 was closely related to macrophages and neutrophils, in which obvious correlation existed between arm-level deletion of TEKT2 and neutrophil infiltration. More importantly, CCK-8 assay showed that TEKT2 could inhibit the proliferation of OV cells. In conclusion, this study found that TEKT2 may affect the prognosis of OV patients by regulating immune cell infiltration and

收稿日期: 2021-06-10; 修回日期: 2021-08-22; 网络首发日期: 2023-03-29

作者简介: 袁美莉(1989-), 女, 青海西宁人, 硕士研究生; \* 通信作者: 赵亮(1987-), 女, 青海西宁人, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤基础研究, E-mail: 365990166@qq.com。

inhibiting OV cell proliferation.

**Key words:** tektin 2 (TEKT2); ovarian cancer (OV); prognostic analysis; immune cell infiltration; cell proliferation; bioinformatics

(*Life Science Research*, 2023, 27(2): 170–178)

卵巢癌(ovarian cancer, OV)是女性生殖系统肿瘤中恶性程度较高的肿瘤之一<sup>[1]</sup>,致死率约为 47.4%,主要原因是早期诊断率较低,据统计,大约 70%的 OV 被确诊时已经处于晚期<sup>[2]</sup>。手术切除、细胞减灭术和铂-紫杉烷联合化疗是 OV 治疗最常用的方法<sup>[3]</sup>。随着 OV 治疗方法的不断改善,在过去的 30 年,OV 患者的生存率提高了约 20%<sup>[4]</sup>。研究显示,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)和 PI3K/Akt/mTOR 信号通路等可促进 OV 细胞增殖和转移<sup>[5-7]</sup>。目前,针对这些关键分子和通路的靶向治疗药物已经应用于临床,然而 OV 的发生和发展是多种分子相互调控导致的,其具体分子机制尚未被完全阐明。因此,发现新的生物标志物对于 OV 的机制探究和治疗仍至关重要。筑丝蛋白 2 (tektin 2, TEKT2)属于筑丝蛋白家族成员,是一种纤维形成蛋白质,最早被发现可与微管蛋白形成鞭毛,可能与精子发生过程相关<sup>[8]</sup>。相关研究表明,TEKT2 不仅参与精子运动,而且与癫痫和内耳发育异常关系密切<sup>[9-10]</sup>。目前,关于 TEKT2 在肿瘤中的作用很少有研究报道。

本研究从多个角度探究了 TEKT2 在 OV 中的作用,包括:应用多种数据库分析 TEKT2 的表达情况、预后价值、治疗靶点相关性和免疫相关性;应用实时聚合酶链反应(real-time PCR)验证 TEKT2 在 OV 细胞中的表达;采用细胞增殖毒性检测(CCK-8)实验分析 TEKT2 对 OV 细胞增殖的调节作用。本研究首次证明了 TEKT2 在 OV 中的作用,为 OV 分子机制的探究和治疗提供了理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据库分析

1.1.1 TEKT2 在肿瘤组织和癌旁组织中的差异表达分析

GEPIA2<sup>[11]</sup>(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>, 2021-04-20)平台包括来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 9 736 个肿瘤组织和 8 587 个正常组织的 RNA 测序(RNA-seq)数据,可对肿瘤和正常组织样本进行

基因的差异表达分析。在该研究中,我们基于 limma 分析,应用 GEPIA2 平台对 TEKT2 在多种肿瘤组织和相应正常组织之间的表达情况进行分析, $P < 0.05$  为表达具有显著差异。

### 1.1.2 TEKT2 的预后分析

Kaplan-Meier 绘图平台<sup>[12]</sup>(<https://kmplot.com/analysis/>, 2021-04-20)能够评估 5 万多个基因在 21 种癌症类型的预后价值。本文基于 Kaplan-Meier 绘图平台自带的 Kaplan-Meier 生存分析工具探究 TEKT2 在 OV 中的预后价值。TIMER 数据库<sup>[13]</sup>主要是一个基于 RNA-seq 数据评估免疫细胞浸润的工具,其也可对基因进行差异表达分析和预后分析。在该研究中,我们应用 TIMER 和 GEPIA2 进一步验证 TEKT2 的预后价值,并应用 TIMER 对 TEKT2 在包括 OV 在内的多种肿瘤中的预后价值进行分析。

### 1.1.3 TEKT2 预后价值的 Cox 回归分析

影响肿瘤患者预后的因素并不是单一的,因此在探究肿瘤预后影响因素的过程中,确定一个因素是否为独立预后因素至关重要。为了确定 TEKT2 是否为 OV 的独立预后因素,我们对年龄、种族、肿瘤纯度、B 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、中性粒细胞、树突状细胞和 TEKT2 进行了单因素、多因素 Cox 回归分析。具体操作:在 TIMER 在线工具中纳入可能影响 OV 预后的因素,然后基于 TCGA 数据库中的基因测序数据和临床数据进行 Cox 回归分析。

### 1.1.4 TEKT2 与 TP53 在 OV 中表达的相关性分析

肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53)高突变率是 OV 的分子特征,可驱动 OV 的发生<sup>[14]</sup>。在该研究中,我们选用 Pearson 相关性分析探究 TEKT2 的表达与 TP53 的表达在 OV 中的相关性。 $P < 0.05$  被视为具有相关性,统计分析通过 R 语言实现。

### 1.1.5 TEKT2 与免疫细胞的相关性分析

免疫细胞浸润的改变既可以促进 OV 的发生,又与 OV 细胞的侵袭和转移密切相关<sup>[15-16]</sup>。因此,分析肿瘤微环境的变化对于肿瘤分子机制的探究有着重要的意义。TIMER 数据库不仅可以分

析免疫细胞的浸润丰度, 而且提供了大量的拷贝数变异数据。我们基于 TIMER 分析得到了 OV 免疫微环境中免疫细胞浸润的丰度, 应用 Pearson 相关性分析探究了 TEKT2 与免疫细胞浸润的关系。考虑到 TEKT2 的拷贝数可能影响相关性分析的结果, 我们用方差分析探究了不同 TEKT2 拷贝数变异类型 OV 患者中免疫细胞浸润的差异。

## 1.2 实验验证

### 1.2.1 细胞培养和病毒包装

人正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 和 OV 细胞株 SKOV3 均购自上海冠导生物工程有限公司, 应用含有 10% 牛血清(16140063, 美国 Gibco 公司)的 DMEM 培养基(Gibco 公司, 美国)培养, 培养条件: CO<sub>2</sub> 体积分数 5%, 温度 37 °C。收集对数生长期的 SKOV3 细胞, 于细胞培养皿中生长至 60% 后进行转染。针对 TEKT2 构建的短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA) 慢病毒载体由湖北新纵科病毒疾病工程技术有限公司提供。采用 Lipofectamine™ 3000 转染试剂(Thermo Fisher Scientific 公司, 美国)将 shRNA 慢病毒载体和 LV-MAX™ 慢病毒生产系统(Thermo Fisher Scientific 公司, 美国)转染到 293T 细胞(广州吉妮欧生物科技有限公司)中, 72 h 后收集重组慢病毒溶液。将 10 μL 重组慢病毒溶液加入 SKOV3 细胞中, 24 h 后形成 SKOV3-shRNA 组。培养 SKOV3 细胞 24 h 作为 SKOV3-NC 组。

### 1.2.2 Real-time PCR

应用 Trizol 试剂盒(上海生工生物工程股份有限公司)提取 SKOV3 细胞和 IOSE80 细胞中的 RNA。使用 Evo M-MLV 试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司)进行反转录。采用 SYBR® Green Pro Taq HS 预混型 qPCR 试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司)进行 cDNA 的扩增。TEKT2 和 GAPDH 的引物购自广州锐博生物技术有限公司。TEKT2-F 引物序列: 5'-AGACCTTGAGGAGATCGCT-3', TEKT2-R 引物序列: 5'-CCCAGACCTACTGTGCTTG-3'。GAPDH-F 引物序列: 5'-TCAAGAAGGTGGTGAAGCAGG-3', GAPDH-R 引物序列: 5'-TCAAAGGTGGAGGAGTGGGT-3'。实验进行 3 次重复。PCR 反应条件: 95 °C 45 s; 94 °C 45 s, 50 °C 45 s, 72 °C 90 s, 40 个循环; 72 °C 延伸 10 min。用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 TEKT2 的相对表达量。

### 1.2.3 CCK-8 检测细胞活力

使用 CCK-8 试剂盒(Gibco 公司, 美国)测定

细胞活力, 具体操作: 1) 应用胰蛋白酶消化 SK-OV3 细胞, 然后将肿瘤细胞接种于 96 孔培养板中, 每孔 10<sup>3</sup>~10<sup>4</sup> 个, 在 100 μL 的培养基中培养; 2) 取培养 0 h、24 h、48 h、72 h 的 SKOV3-NC 和 SKOV3-shRNA, 弃掉培养基后每孔加入 10 μL CCK-8 试剂培养 2 h, 最后在酶标仪 450 nm 处测定吸光度(A)。根据如下公式计算细胞存活率(R):  $R = [(A_{\text{实验孔}} - A_{\text{空白孔}}) / (A_{\text{对照孔}} - A_{\text{空白孔}})] \times 100\%$ , 绘制出细胞的生长活力曲线。实验进行 3 次重复。

## 1.3 统计方法

应用 R version 4.0.2 进行数据统计分析, GraphPad Prism 8.0 用于制图。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组间计量资料比较采用两样本单因素方差分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TEKT2 在 OV 中的表达

GEPIA2 数据库中各肿瘤的表达结果显示, 相比于正常对照组, TEKT2 在 OV、胸腺瘤(thymoma, THYM)和子宫内膜癌(uterine corpus endometrial carcinoma, UCEC)等肿瘤中的表达显著增高 ( $P < 0.05$ ), 而在肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe, KICH)、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma, LUSC)和睾丸生殖细胞肿瘤(testicular germ cell tumor, TGCT)中的表达显著降低 ( $P < 0.05$ ) (图 1A)。进一步对 TEKT2 在 OV 组织和癌旁组织中的差异表达进行分析, 结果表明, TEKT2 在 OV 中的表达明显较高 ( $P < 0.05$ ) (图 1B)。

### 2.2 TEKT2 与 OV 和其他肿瘤预后的关系

TEKT2 在 Kaplan-Meier 绘图平台的 OV 预后相关性分析结果显示, TEKT2 的高表达与 OV 患者的总生存期(overall survival, OS)、无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)较好呈正相关(log-rank  $P < 0.05$ , 图 2A~B)。TIMER 数据库中 TEKT2 的预后相关性分析结果显示, TEKT2 的高表达与 OV 患者预后较好呈正相关(log-rank  $P = 0.007$ , 图 2C)。GEPIA2 数据库的生存分析结果也表明, TEKT2 的高表达提示 OV 患者有较好的预后(log-rank  $P = 0.006$ , 图 2D)。此外, TEKT2 与多种肿瘤患者预后的热图显示, TEKT2 与肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma, ACC)、结肠癌(colon adenocarcinoma, COAD)患者的预后较差呈正相关, 而与肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma, KIRC)、OV、葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, U-



表2 TEKT2与临床特征的多因素Cox回归分析结果  
Table 2 Multivariate Cox regression results of TEKT2 and clinical characteristics

Item	Coefficient	HR	95% CI_low	95% CI_up	P value
Age	0.024	1.024	1.013	1.035	<0.001
Black race	0.290	1.330	0.517	3.453	0.549
White race	-0.051	0.950	0.417	2.164	0.903
Purity	-1.512	0.220	0.063	0.776	0.018
B cell	3.713	0.409	0.046	3.660	0.284
CD8 <sup>+</sup> T cell	-3.442	0.032	0.001	1.740	0.091
CD4 <sup>+</sup> T cell	-16.111	0.021	0	0	<0.001
Neutrophil	1.738	5.054	9.377	27.274	<0.001
Dendritic cell	-6.340	0.002	0	2.520	0.012
TEKT2	-0.218	0.815	0.660	0.980	0.031

注: HR, 风险比; CI, 置信区间。

Notes: HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

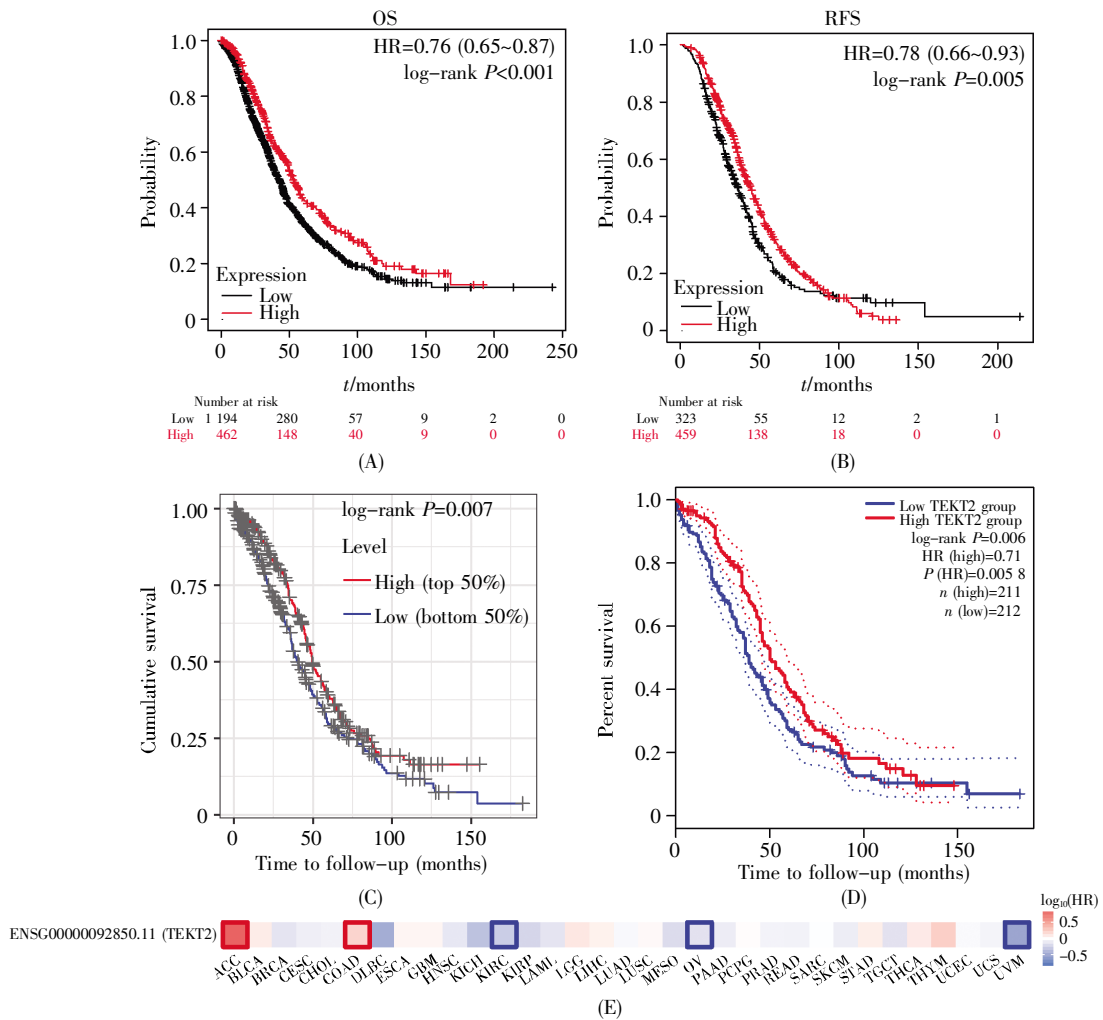


图2 TEKT2表达与肿瘤预后的关系

(A) Kaplan-Meier 绘图平台分析 TEKT2 对 OV 患者总生存期的影响; (B) Kaplan-Meier 绘图平台分析 TEKT2 对 OV 患者无复发生存期的影响; (C) TIMER 数据库分析 TEKT2 对 OV 患者总生存期的影响; (D) GEPIA2 数据库分析 TEKT2 对 OV 患者总生存期的影响; (E) TEKT2 在 GEPIA2 中与多种肿瘤预后的关系。

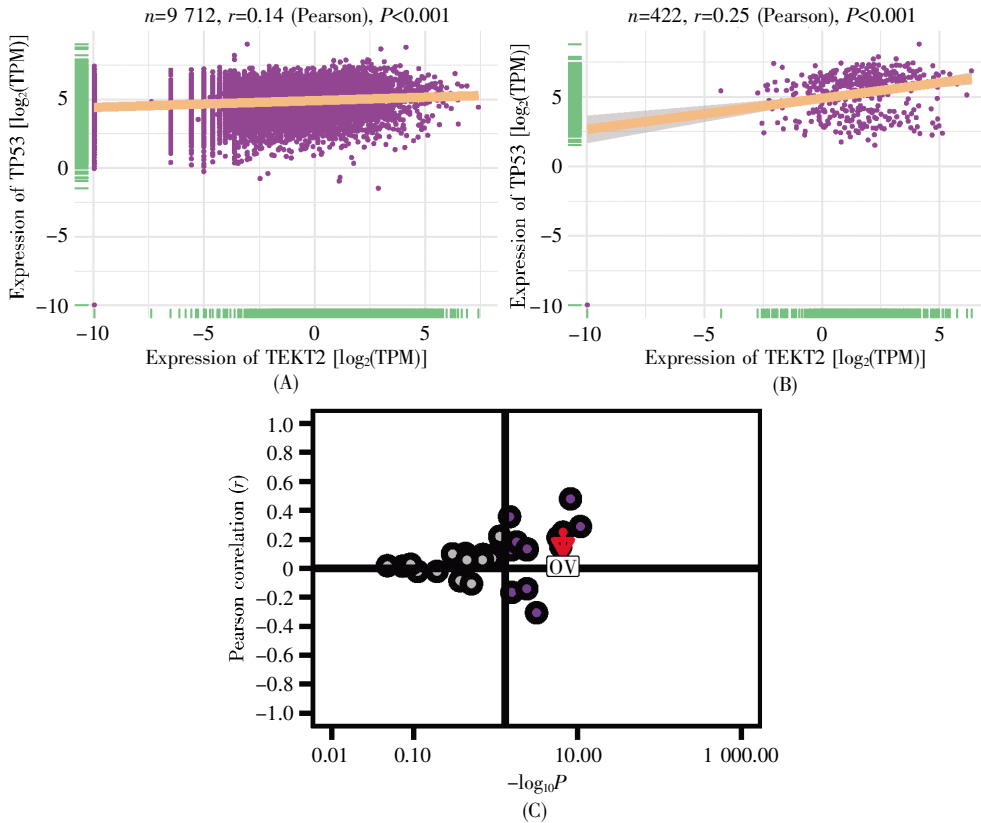
Fig.2 The relationship between TEKT2 expression and tumor prognosis

(A) Analysis of the impact of TEKT2 on OS of OV patients by Kaplan-Meier plot platform; (B) Analysis of the impact of TEKT2 on RFS of OV patients by Kaplan-Meier plot platform; (C) Analysis of the impact of TEKT2 on OS of OV patients using TIMER database; (D) Analysis of the impact of TEKT2 on OS of OV patients using GEPIA2 database; (E) The relationship between TEKT2 and the prognosis of multiple tumors based on GEPIA2 database.

**2.5 TEKT2 与肿瘤纯度、免疫细胞密切相关**

本研究从 TEKT2 的表达和拷贝数变异角度探究了其免疫细胞浸润的相关性。TEKT2 与肿

瘤纯度及免疫细胞的相关性分析结果显示,其与肿瘤纯度、巨噬细胞和中性粒细胞均具有显著相关性,其中与中性粒细胞的相关性最强(图 5)。TE-

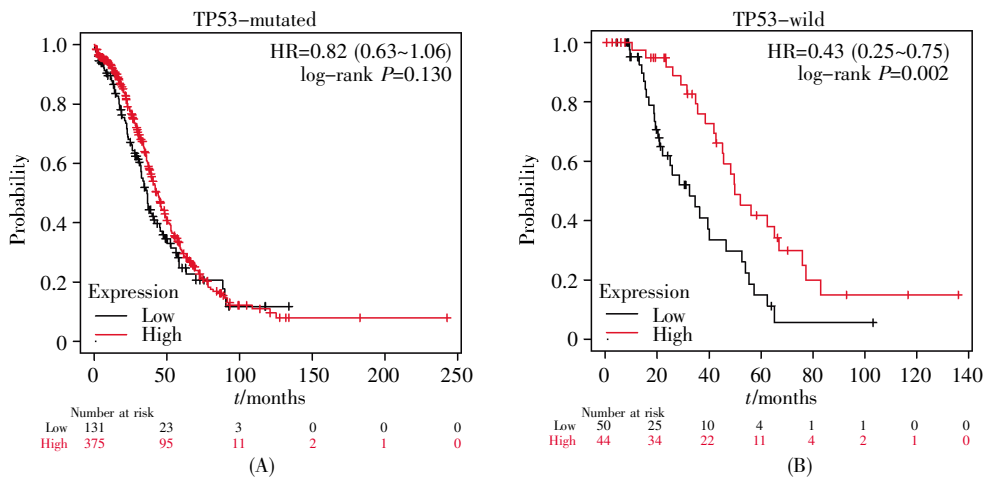


**图 3 TEKT2 与 TP53 的相关性**

(A) TEKT2 在多种肿瘤中与 TP53 相关性的分析; (B) TEKT2 在 OV 中与 TP53 相关性的分析; (C) TEKT2 在多种肿瘤中与 TP53 相关性的定位。

**Fig.3 Correlation between TEKT2 and TP53**

(A) Analysis of the correlation between TEKT2 and TP53 in multiple tumors; (B) Analysis of the correlation between TEKT2 and TP53 in OV; (C) Localization of the correlation between TEKT2 and TP53 in multiple tumors.



**图 4 TEKT2 的预后价值与 TP53 突变的关系**

(A) TEKT2 在 TP53 突变型 OV 患者中的生存分析; (B) TEKT2 在 TP53 野生型 OV 患者中的生存分析。

**Fig.4 The relationship between the prognostic value of TEKT2 and TP53 mutation**

(A) Analysis of TEKT2 on survival of OV patients with mutated TP53; (B) Analysis of TEKT2 on survival of OV patients with wild TP53.

*TEKT2* 的拷贝数变异与免疫细胞的相关性分析结果显示, *TEKT2* 的高扩增与 B 淋巴细胞的浸润相关, 而 *TEKT2* 的臂水平缺失与中性粒细胞的浸润相关(图 6)。

### 2.6 *TEKT2* 的表达可影响 OV 细胞增殖

在上述研究中我们发现, *TEKT2* 在 OV 中高表达, 而 *TEKT2* 高表达与 OV 预后较好呈正相关。为了分析可能的机制, 我们采用 CCK-8 实验探究 *TEKT2* 对 OV 细胞增殖的调节作用。Real-time PCR 实验结果表明, 与人正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 相比, OV 细胞株 SKOV3 中 *TEKT2* mRNA 的表达显著增高( $P < 0.05$ , 图 7A)。进一步应用慢病毒转染 SKOV3 细胞沉默 *TEKT2* 的表达

(图 7B), 并采用 CCK-8 实验分析细胞的活性, 结果显示, 从转染后 48 h 开始, SKOV3-shRNA 组中细胞的增殖能力明显增高( $P < 0.05$ , 图 7C)。

### 3 讨论

在过去的十几年中, 高通量测序分析推动了人们对 OV 分子机制的研究, 使研究人员能够发现 OV 的治疗靶点并将其应用于临床。2018 年首个 OV 靶向药物 PARP 抑制剂奥拉帕利的获批, 全面开启了我国的 OV 靶向治疗时代。目前, 常用的临床 OV 靶向治疗药物主要有: PARP 抑制剂奥拉帕利、VEGF 抑制剂贝伐单抗、抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的

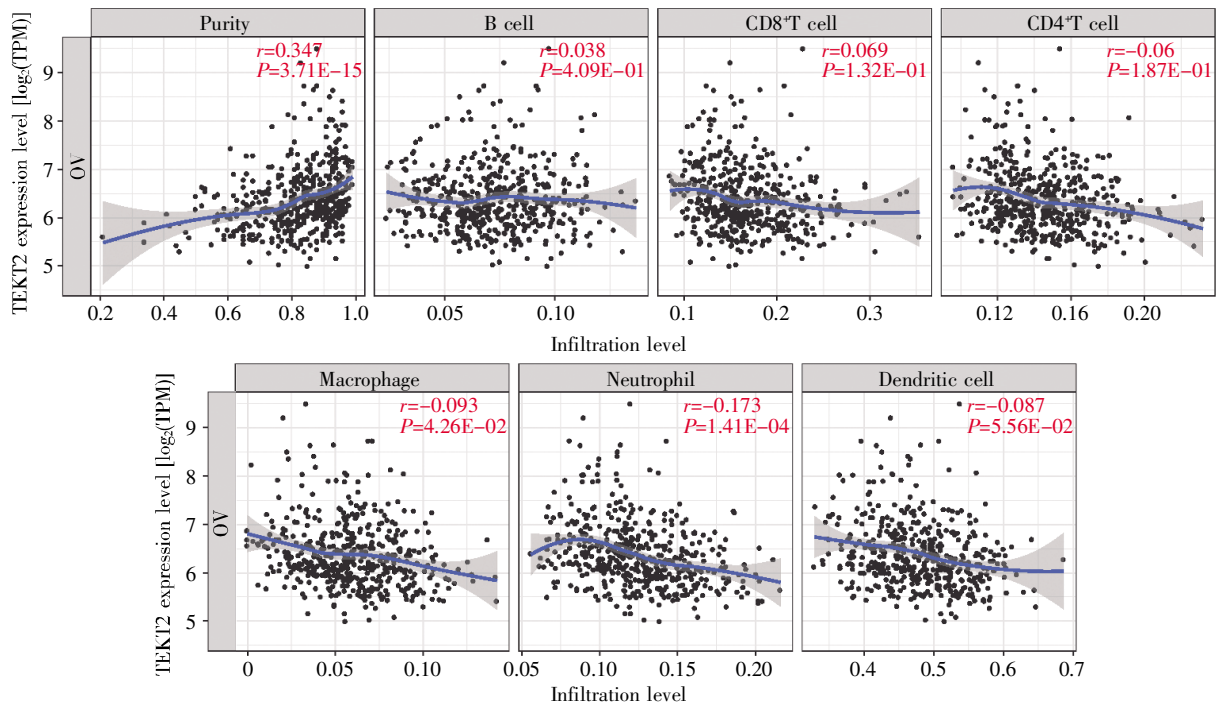


图 5 *TEKT2* 与肿瘤纯度及免疫细胞浸润的相关性

Fig.5 Correlation between *TEKT2* and tumor purity and immune cell infiltration

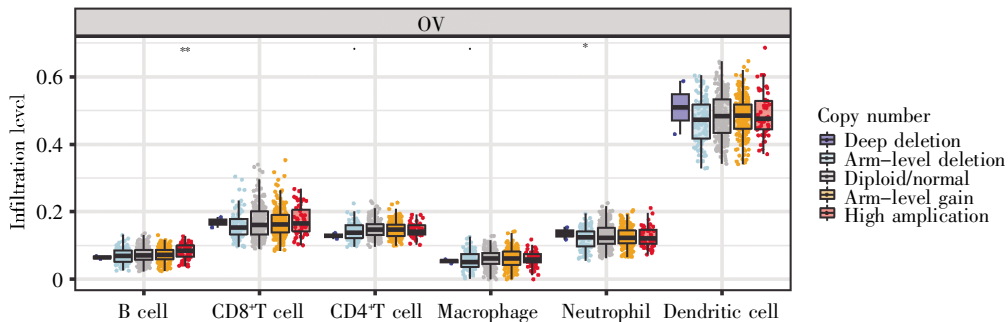


图 6 *TEKT2* 的基因拷贝数与免疫细胞浸润的相关性分析

与深度缺失组比较, \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ 。

Fig.6 Correlation analysis of *TEKT2* gene copy number and immune cell infiltration

\*:  $P < 0.05$  and \*\*:  $P < 0.01$ , compared with deep deletion group.

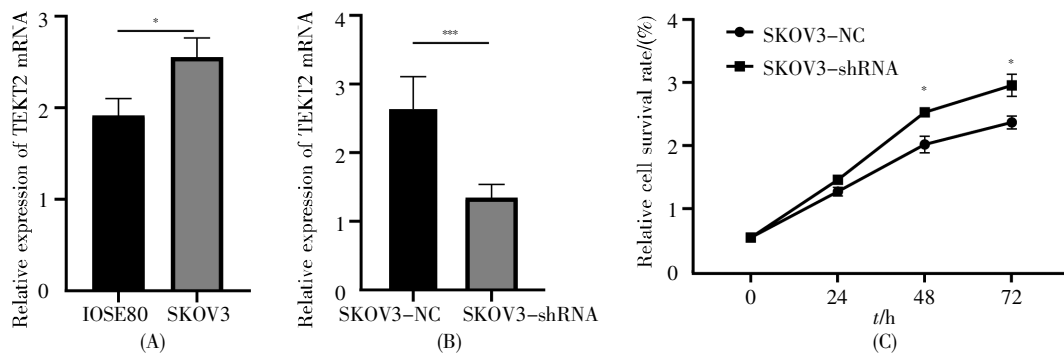


图 7 TEKT2 对于 OV 细胞增殖的影响

(A) TEKT2 在 OV 细胞株 SKOV3 和正常卵巢上皮细胞株 IOSE80 中的表达差异; (B) TEKT2 在对照组(SKOV3-NC)和敲减组(SKOV3-shRNA)的表达情况; (C) TEKT2 敲减对 OV 细胞 SKOV3 增殖的影响。\*:  $P < 0.05$ ; \*\*\*:  $P < 0.001$ 。

**Fig.7 Effect of TEKT2 on the proliferation of OV cells**

(A) Differential expression of TEKT2 in OV cell line SKOV3 and normal ovarian epithelial cell line IOSE80; (B) TEKT2 expression in the control group (SKOV3-NC) and knockdown group (SKOV3-shRNA); (C) The effect of TEKT2 knockdown on the proliferation of SKOV3 cells. \*:  $P < 0.05$ ; \*\*\*:  $P < 0.001$ .

厄洛替尼, 以及血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)、血小板源性生长因子受体(platelet derived growth factor receptor, PDGFR)和 c-kit (酪氨酸激酶受体)等多个受体的阻断剂帕唑帕尼<sup>[17]</sup>。这些靶向药物的应用在一定程度上改善了 OV 患者的预后, 但是进展期 OV 患者的长期生存率仍然只有 10%~30%<sup>[18]</sup>。因此, 仅仅开发更多的靶向治疗药物并不足以攻克癌症治疗的难题, 对靶向治疗影响机制的探究同样具有重要的意义。在该研究中, 我们首次揭示了 TEKT2 在 OV 中的作用, TEKT2 在 OV 中高表达, 并可作为 OV 的独立预后因素。更重要的是, 我们的证据表明 TEKT2 不仅可抑制 OV 细胞的增殖, 而且与免疫细胞的浸润相关。这提示 TEKT2 不仅与治疗靶点的阻断密切相关, 而且有可能影响免疫治疗的效果。

目前, 尚无研究揭示 TEKT2 在 OV 中的作用。我们发现, TEKT2 在 OV 中高表达(图 1、图 7), 且与 OV 患者预后较好呈正相关(图 2)。Cox 回归分析表明, TEKT2 是 OV 的独立预后因素(表 1~2)。相关性分析显示, TEKT2 与 TP53 的表达在包括 OV 的多种肿瘤中呈显著正相关(图 3), 且 TEKT2 高表达在野生型 TP53 患者中具有较好的预后价值(图 4)。TP53 是一个关键的抑癌因子, 可通过促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、调节免疫微环境和抑制血管生成等过程影响包括 OV 在内的多种肿瘤的进展<sup>[14, 19-20]</sup>。Leijen 等<sup>[21]</sup>通过大样本临床研究发现, TP53 突变可有效地改善卡铂的耐药性。在该研究中, 我们还通过 CCK-8 实验发现

TEKT2 可抑制 OV 细胞的增殖(图 7)。因此, 我们推测 TP53 和 TEKT2 对 OV 细胞增殖的抑制具有协同作用。TP53 与 TEKT2 的具体互作机制有待后续深入研究。

此外, 通过分析 TEKT2 与免疫细胞的相关性, 我们发现 TEKT2 与巨噬细胞和中性粒细胞密切相关(图 5), 并且 TEKT2 的拷贝数变异与中性粒细胞的浸润相关(图 6)。巨噬细胞是人体免疫系统的主要成员, 在抗肿瘤免疫反应过程中发挥着重要的作用<sup>[22]</sup>。传统的免疫治疗主要通过阻断免疫检查点促进 T 细胞的抗肿瘤作用, 近年来, 越来越多的研究者将目光投向了固有免疫细胞。例如, CD47 可通过抑制巨噬细胞促进 OV 的转移, 而二氟甲基鸟氨酸(difluoromethylornithine, DFMO)和 5-氮胞苷可通过促进 M1 巨噬细胞的浸润抑制 OV 的发展<sup>[23-24]</sup>。我们发现 TEKT2 与中性粒细胞和巨噬细胞相关, 这说明 TEKT2 在固有免疫细胞抗肿瘤的过程中发挥着重要的作用。然而, 目前关于 TEKT2 与免疫细胞浸润的关系尚不明确, 因此进一步探究 TEKT2 的免疫调节作用很有可能为 OV 的免疫治疗提供新的思路。我们发现的 TEKT2 与固有免疫细胞的关系为 OV 治疗的研究打开了新的大门, 后续应用大样本基础研究对其进行深入探讨很有必要。

总而言之, 该研究首次揭示了 TEKT2 在 OV 中的保护机制。TEKT2 不仅可抑制 OV 细胞的增殖, 而且与 TP53 具有协同抗癌作用。更重要的是, TEKT2 可能通过调节中性粒细胞和巨噬细胞在固有免疫细胞抗 OV 过程中发挥作用。因此,

TEKT2 可从多个方面对 OV 发挥抑制作用。

### 参考文献(References):

- [1] SLATNIK C L P, DUFF E. Ovarian cancer: ensuring early diagnosis[J]. *The Nurse Practitioner*, 2015, 40(9): 47–54.
- [2] CHIEN J, POOLE E M. Ovarian cancer prevention, screening, and early detection: report from the 11th biennial ovarian cancer research symposium[J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2017, 27(9S Suppl. 5): S20–S22.
- [3] PIVER M S. Treatment of ovarian cancer at the crossroads: 50 years after single-agent melphalan chemotherapy[J]. *Oncology*, 2006, 20(10): 1156, 1158.
- [4] LHEUREUX S, BRAUNSTEIN M, OZA A M. Epithelial ovarian cancer: evolution of management in the era of precision medicine[J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2019, 69(4): 280–304.
- [5] MIRZA M R, COLEMAN R L, GONZÁLEZ–MARTÍN A, *et al.* The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors[J]. *Annals of Oncology*, 2020, 31(9): 1148–1159.
- [6] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, *et al.* VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer[J]. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 2018, 23: 2.
- [7] MABUCHI S, KURODA H, TAKAHASHI R, *et al.* The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2015, 137(1): 173–179.
- [8] WOLKOWICZ M J, NAABY–HANSEN S, GAMBLE A R, *et al.* Tektin B1 demonstrates flagellar localization in human sperm[J]. *Biology of Reproduction*, 2002, 66(1): 241–250.
- [9] SHIMASAKI S, YAMAMOTO E, MURAYAMA E, *et al.* Sub-cellular localization of Tektin2 in rat sperm flagellum[J]. *Zoological Science*, 2010, 27(9): 755–761.
- [10] YOON H, LEE D J, KIM M H, *et al.* Identification of genes concordantly expressed with Atoh1 during inner ear development[J]. *Anatomy & Cell Biology*, 2011, 44(1): 69–78.
- [11] TANG Z F, KANG B X, LI C W, *et al.* GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(W1): W556–W560.
- [12] HOU G X, LIU P P, YANG J, *et al.* Mining expression and prognosis of topoisomerase isoforms in non-small-cell lung cancer by using OncoPrint and Kaplan–Meier plotter[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174515.
- [13] LI T W, FAN J Y, WANG B B, *et al.* TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(21): e108–e110.
- [14] SILWAL–PANDIT L, LANGERØD A, BØRRESEN–DALE A L. TP53 mutations in breast and ovarian cancer[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2017, 7(1): a026252.
- [15] BACI D, BOSI A, GALLAZZI M, *et al.* The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as target for therapy: a focus on innate immunity cells as therapeutic effectors[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(9): 3125.
- [16] ANDERSON K G, STROMNES I M, GREENBERG P D. Obstacles posed by the tumor microenvironment to T cell activity: a case for synergistic therapies[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 311–325.
- [17] NAKAMURA K, SAWADA K, KOBAYASHI M, *et al.* Role of the exosome in ovarian cancer progression and its potential as a therapeutic target[J]. *Cancers*, 2019, 11(8): 1147.
- [18] YANG Y F, YANG Y, YANG J, *et al.* Tumor microenvironment in ovarian cancer: function and therapeutic strategy[J]. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8: 758.
- [19] BIEGING K T, MELLO S S, ATTARDI L D. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression[J]. *Nature Reviews Cancer*, 2014, 14(5): 359–370.
- [20] LANE D, LEVINE A. p53 research: the past thirty years and the next thirty years[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010, 2(12): a000893.
- [21] LEIJEN S, VAN GEEL R M J M, SONKE G S, *et al.* Phase II study of WEE1 inhibitor AZD1775 plus carboplatin in patients with TP53-mutated ovarian cancer refractory or resistant to first-line therapy within 3 months[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(36): 4354–4361.
- [22] MANTOVANI A, SOZZANI S, LOCATI M, *et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes[J]. *Trends in Immunology*, 2002, 23(11): 549–555.
- [23] LIU R, WEI H T, GAO P, *et al.* CD47 promotes ovarian cancer progression by inhibiting macrophage phagocytosis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39021–39032.
- [24] TRAVERS M, BROWN S M, DUNWORTH M, *et al.* DFMO and 5-azacytidine increase M1 macrophages in the tumor microenvironment of murine ovarian cancer[J]. *Cancer Research*, 2019, 79(13): 3445–3454.