

本文引文格式:唐玉莲,陈启威,韦贵将,等. PDGFA在鼻咽癌中的差异表达及其功能分析[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1): 46-50.

【论著与临床报道】

## PDGFA在鼻咽癌中的差异表达及其功能分析

唐玉莲<sup>1</sup>, 陈启威<sup>2</sup>, 韦贵将<sup>2</sup>, 李玉颖<sup>1</sup>, 候沅林<sup>1</sup>, 卢诗丽<sup>1</sup>, 刘洁兰<sup>1</sup>, 王太重<sup>1</sup>

(1. 右江民族医学院医学检验学院, 广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨血小板衍生生长因子 A(platelet-derived growth factor subunit A, PDGFA)在鼻咽癌中的差异表达和可能的功能作用。方法 利用基因芯片数据库(GEO 数据库)中的基因表达谱数据,通过 GEO2R 在线分析工具分析 PDGFA 基因在正常鼻咽黏膜组织与鼻咽癌组织中的差异表达情况,并通过 STRING 数据库和 DAVID 数据库分析该基因及其相关基因的功能作用,最后通过 GCBI 在线实验室分析其可能参与的共表达调控网络,并预测其转录调控因子。结果 发现 PDGFA 基因在正常鼻咽黏膜组织与鼻咽癌组织中具有差异表达。PDGFA 基因及其相关基因功能富集分析发现,它们共同参与了 12 个生物学过程、4 个细胞组分、3 个分子功能和 11 个信号通路,并在肿瘤的发生、发展和转移过程中均具有显著的富集作用,如 MAPK 信号通路、Jak-STAT 信号通路、细胞增殖的正调控、细胞迁移的正调控、黏着、ERK1 和 ERK2 级联的正调节、蛋白质自磷酸化的正调控等。另基因共表达调控网络和转录因子预测发现,PDGFA 基因与许多基因、蛋白、转录因子以及 microRNA 具有相互作用。结论 PDGFA 可能通过多种途径,如细胞增殖和迁移的正调控、信号转导、蛋白质自磷酸化以及分子间的相互作用等参与鼻咽癌的发生、发展和转移。

**关键词:** PDGFA; 鼻咽肿瘤; 差异表达; 功能分析; 基因芯片; 调控网络

中图分类号: R739.03

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)01-0046-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.01.010

### Differential expression and functional analysis of PDGFA in nasopharyngeal carcinoma

Tang Yulian<sup>1</sup>, Chen Qiwei<sup>2</sup>, Wei Guijiang<sup>2</sup>, Li Yuying<sup>1</sup>, Hou Yuanlin<sup>1</sup>,  
Lu Shili<sup>1</sup>, Liu Jielan<sup>1</sup>, Wang Taizhong<sup>1</sup>

(1. School of Medical Laboratory, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China; 2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the differential expression of platelet-derived growth factor subunit A (PDGFA) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its possible functions. **Methods** With the gene expression profile data in the GEO Database, we analyzed the differential expression of PDGFA gene in normal nasopharyngeal mucosa tissues and NPC tissues by online analysis tool GEO2R. Then the function and effect of PDGFA gene and its related genes were analyzed through STRING database and DAVID database. Finally, on GCBI online laboratory, we analyzed the co-expression regulatory network in which it may participate as well as predicted its transcription regulatory factors. **Results** PDGFA was differentially expressed in normal nasopharyngeal mucosa tissues and NPC tissues. Functional enrichment analysis of PDGFA and related genes showed that they jointly participated in 12 biological processes, 4 cellular components, 3 molecular functions and 11 signaling pathways, and they had significant enrichment effects in the process of tumor occurrence, development and metastasis. What they participated in included MAPK signaling pathway, Jak-STAT signaling pathway, positive regulation of cell proliferation, positive regulation of cell migration, adhesion, positive regu-

基金项目:2018年右江民族医学院校级科研课题(yy2018ky015)

第一作者简介:唐玉莲(1982-),女,在读硕士研究生,主管检验技师,研究方向:基因表达调控相关研究,E-mail:284118382@qq.com

通讯作者简介:王太重(1964-),男,博士,教授,研究方向:生物化学与分子生物学检验相关研究,E-mail:2361653538@qq.com

lation of ERK1 and ERK2 cascade, and positive regulation of protein autophosphorylation, etc. In addition, gene co-expression regulatory network and transcription factor prediction revealed that *PDGFA* gene interacted with many genes, proteins, transcription factors and microRNA. **Conclusion** *PDGFA* may be involved in the occurrence, development and migration of NPC through multiple pathways, such as positive regulation of cell proliferation and migration, signal transduction, protein autophosphorylation, and intermolecular interactions.

**Key words:** *PDGFA*; nasopharyngeal neoplasm; differential expression; functional analysis; gene chip; regulatory network

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南部及东南亚地区高发的一种恶性肿瘤,因其起病隐匿、淋巴结转移早、恶性程度高等,患者生存率一直较低<sup>[1]</sup>。血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor subunit, PDGF)是体内一种重要的促细胞生长和诱导分化因子,近几年研究发现其与肿瘤的发生发展密切相关,尤其在肿瘤细胞黏附、迁移、血管生成和浸润转移中起重要作用<sup>[2]</sup>。PDGF 家族包含许多成员,而 *PDGFA* 是 PDGF 家族成员的一种,以二聚体形式存在。*PDGFA* 与膜上相应受体——PDGF 受体(PDGF receptor, PDGFR)结合后可促使受体分子形成二聚体,激活细胞内结构域,酪氨酸残基磷酸化,从而将胞外信号传入胞内,经级联放大效应调控细胞的分裂和增生。多项研究表明<sup>[3-7]</sup>, *PDGFA* 基因与多种肿瘤密切相关。*PDGFA* 基因的过表达能够促进诸如胶质母细胞瘤干细胞的自我更新和结直肠癌中的血管生成和肝转移。*PDGFA* 基因还可能通过 PDGF/AKT 信号通路促进乳腺癌的发生与发展,或诱导间充质细胞对头颈部鳞癌肿瘤微环境的趋化作用等。故 *PDGFA* 有望成为这些肿瘤基因诊断和治疗的有效靶点。但是,目前关于 *PDGFA* 基因在鼻咽癌中的表达及作用较少见报道。本文拟通过基因芯片数据分析 *PDGFA* 基因在鼻咽癌中的差异表达,并探索其详细功能和调控网络,为更深入理解鼻咽癌的发病机制、筛查发现易感基因和潜在基因治疗靶点等提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 材料 从美国国立生物技术信息中心(NCBI)的 GEO 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds/>)中检索鼻咽癌组织基因芯片表达谱。通过 GEODataSets 检索模式检索出符合条件的基因芯片数据集(GSE13597),该数据集包含 3 个正常鼻咽黏膜组织样本和 25 个鼻咽癌组织样本。

### 1.2 方法

1.2.1 差异表达基因筛选 利用 GEO 数据库中的 GEO2R 在线分析工具,对系列数据(series)进行分析,以差异表达基因上调倍数(fold change, FC)的绝对值,即  $|FC| > 2$ , 错误发现率(false discovery rate, FDR)  $< 0.05$  为标准,筛选出差异表达基因。查找 *PDGFA* 基因在鼻咽癌组织中的表达谱数据,下载并

进行差异显著性分析。

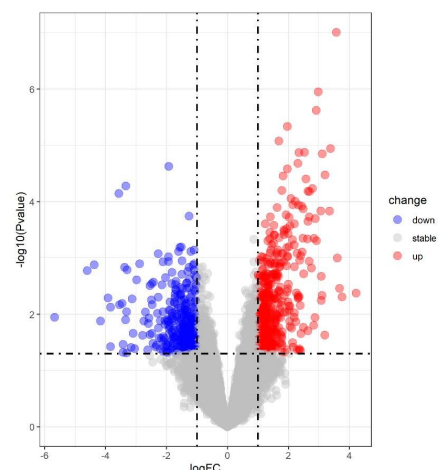
1.2.2 *PDGFA* 及其相关基因的功能富集分析 使用 STRING 在线数据库 (<https://string-db.org/>) 检索与 *PDGFA* 基因其编码蛋白存在互作关系的蛋白,筛选出 *PDGFA* 相关基因。经 DAVID 在线数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/home.jsp>)对 *PDGFA* 及相关基因进行功能富集分析,以  $FDR < 0.05$  为有统计学意义。

1.2.3 *PDGFA* 参与的共表达调控网络分析以及转录因子预测 根据 *PDGFA* 基因在数据库中的注释情况,使用 GCBI 在线实验室 (<https://www.gcbi.com.cn/gclib/html/index>)对 *PDGFA* 基因与其他基因的共表达调控网络以及转录因子预测进行分析。

1.3 统计学方法 差异表达基因筛选,采用 SPSS 14.0 软件进行统计分析,组间比较采用独立样本 *t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

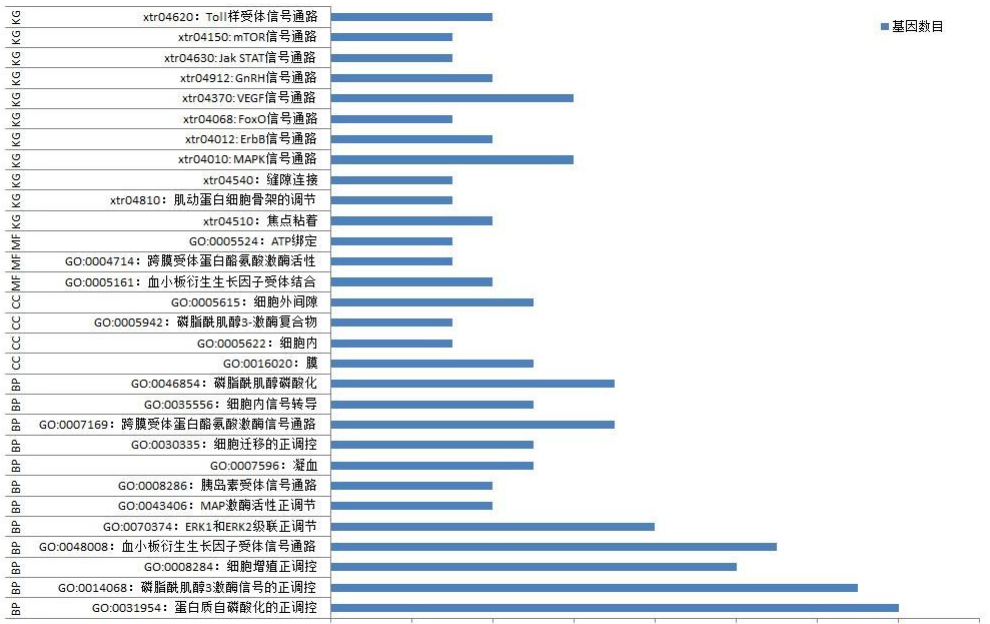
2.1 *PDGFA* 基因在鼻咽癌组织中的表达 GSE13597 基因芯片数据集中,共筛选出包含 *PDGFA* 基因在内的 790 个基因,其中 449 个上调、341 个下调(见图 1)。*PDGFA* 基因在鼻咽癌组织样本中高表达,其在 4 个正常鼻咽黏膜组织样本和 14 个鼻咽癌组织样本中的表达量情况见图 2,其在两样本间的差异具有统计学意义(见图 3)。



注:蓝色为显著下调表达基因,红色为显著上调表达基因。

图 1 正常鼻咽黏膜组织与鼻咽癌组织样本中的差异表达基因火山图





注:BP:生物学程序;CC:细胞组分;MF:分子功能;KG:信号通路。

图 5 PDGFA 基因及相关基因的功能富集

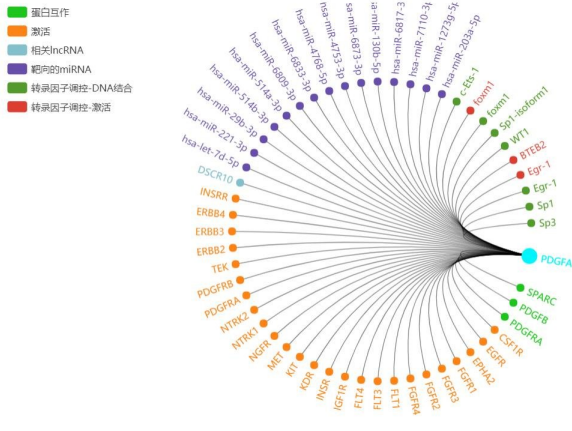


图 6 PDGFA 基因的共表达调控网络

分子表达有差异是探索分子功能的前提。于是，我们对 *PDGFA* 基因的功能、参与通路、与其它基因的共表达调控网络以及其转录因子预测等方面进行了分析。通过分析，我们发现 *PDGFA* 基因的分子功能和参与的生物学过程与细胞增殖正调控、细胞迁移的正调控、黏着、ERK1 和 ERK2 级联的正调节、蛋白质自磷酸化的正调控等密切相关。富集到的许多通路，如 MAPK 信号通路<sup>[9]</sup>、Jak-STAT 信号通路<sup>[10]</sup>、mTOR 信号通路<sup>[11]</sup> 等也都与癌症的发生发展相关。这进一步说明了 *PDGFA* 与肿瘤的密切程度。由此可见，*PDGFA* 基因亦可能通过这些功能和途径对鼻咽癌的发生发展起重要作用。

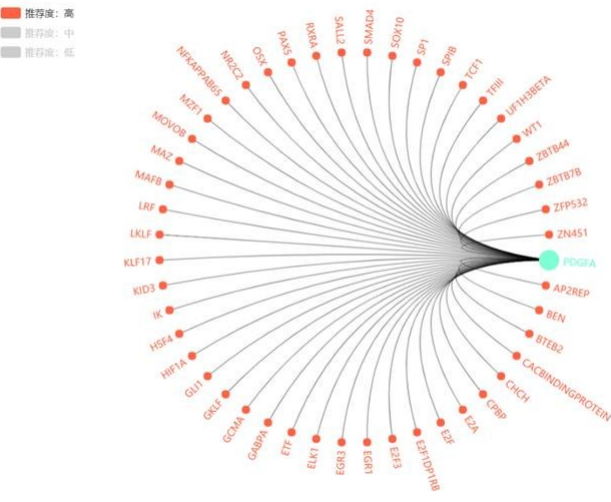


图 7 PDGFA 基因的转录调控因子预测

*PDGFA* 基因的共表达调控网络分析结果显示，许多基因如 *INSRR*、*TEK*、*NGFR*、*MET*、*KIT*、*KDR*、*INSR*、*IGF1R*、*FLTA*、*EPHA2*、*EGFR*、*CSF1R* 等都可以作为 *PDGFA* 基因的下游基因，与 *PDGFA* 发生作用，通过 Ras 信号通路、PI3K-Akt 信号通路<sup>[12]</sup>、MAPK 信号通路等多种通路参与各种代谢途径、调节细胞生长、信号转导等生命活动。另 PDGF 的受体基因——*PDGFRB*、*PDGFRA* 也可以与 *PDGFA* 基因相互作用，参与调节肌动蛋白细胞骨架、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、间隙连接等。还有，许多转录因子对 *PDGFA* 基因也起重要的调控作用，如 Sp1、Sp3 和 Egr-1 可以对 *PDGFA* 正调控，GCF2、NF-1(X) 和 WT-1 可以对 *PDGFA* 负调控，c-Ets-1 通过与 Sp1 的协同作用，可促进 *PDGFA* 基因转录和血管平滑肌细胞生长<sup>[13]</sup>；一些蛋白，如 SPARC、PDGFB、PDGFRA 等也与 *PDGFA* 关联紧密，具有蛋白相互作用

用<sup>[14]</sup>。另外,从共表达调控网络图中,还可以看到 *PDGFA* 基因的转录调控还涉及非编码 RNA 的相互作用。许多 *microRNA*, 如 *miR-203a-5p*、*miR-1273g-6p*、*miR-7110-3p*、*miR-6817-3p*、*miR-130b-5p*、*miR-6873-3p*、*miR-4753-3p*、*miR-4768-5p* 可以靶向 *PDGFA*, 或被 *PDGFA* 诱导改变, 这进一步揭示了 *PDGFA* 在参与癌细胞发生发展过程中还可能与 PDGF 受体信号的 *microRNA* 依赖性反馈机制有关<sup>[15]</sup>。

转录因子是控制基因表达的重要分子, 直接控制基因表达的时间、地点和程度, 激活或抑制基因转录。基于每个基因的转录本(Ensembl 数据库注释)对起始位点上游 2000bp、下游 500bp 通过 Transfac 数据库进行的转录因子预测结果, 向我们展示了可能对 *PDGFA* 基因起调控作用的转录因子, 如 *ZN451*、*ZFP532*、*ZBTB7B*、*ZBTB44*、*WT1*、*UF1H3BETA*、*SOX10*、*GABPA*、*AP2REP*、*BEN* 等。*PDGFA* 基因的转录调控因子预测为我们今后继续探讨鼻咽癌的发病机制提供了一定方向。

综上所述, *PDGFA* 在正常鼻咽黏膜组织与鼻咽癌组织中有差异表达。*PDGFA* 与细胞的增殖、转移、信号转导等密切相关, 其可能与 *microRNA*、互作蛋白、下游基因、上游转录因子等相互作用, 通过多种途径发挥功能, 从而参与鼻咽癌的发生、发展与转移。

#### 参考文献:

[1] Mi JL, Liu C, Xu M, et al. Network pharmacology to uncover the molecular mechanisms of action of Lei Gong Teng for the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Sci Basic Res*, 2020, 26: e923431.

[2] Wang Y, Appiah-Kubi K, Wu M, et al. The platelet-derived growth factors (PDGFs) and their receptors (PDGFRs) are major players in oncogenesis, drug resistance, and attractive oncologic targets in cancer[J]. *Growth Factors*, 2016, 34(1-2): 64-71.

[3] Yang YZ, Dodbele S, Park T, et al. MicroRNA-29a inhibits glioblastoma stem cells and tumor growth by regulating the PDGF pathway[J]. *J Neurooncol*, 2019, 145(1): 23-34.

[4] Carne NA, Bell S, Brown AP, et al. Reductive stress selectively disrupts collagen homeostasis and modifies growth factor-independent signaling through the MAPK/Akt pathway in human dermal fibroblasts[J]. *Mol Cell*

*Proteomics*, 2019, 18(6): 1123-1137.

- [5] Ren PW, Sun XY, Zhang CF, et al. Human UTP14a promotes angiogenesis through upregulating *PDGFA* expression in colorectal cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(4): 871-876.
- [6] Pan HD, Peng YF, Xiao G, et al. High levels of serum platelet-derived growth factor-AA and human epidermal growth factor receptor-2 are predictors of colorectal cancer liver metastasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(7): 1233-1240.
- [7] Watts TL, Cui R, Szanislo P, et al. PDGF-AA mediates mesenchymal stromal cell chemotaxis to the head and neck squamous cell carcinoma tumor microenvironment[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 337.
- [8] Roskoski R. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 65-83.
- [9] 韦宝斌, 陈启威, 陈善萍, 等. 中草药对鼻咽癌相关细胞信号通路作用机制研究进展[J]. *右江民族医学院学报*, 2016, 38(3): 327-329.
- [10] 杨夏雯. 下调 JAK-STAT 信号通路中 STAT3 的表达在食管鳞癌发生和治疗中的作用[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [11] 潘斌才, 梁颖雯, 王春华, 等. PTEN 和 mTOR 蛋白在 IDH1 基因分型胶质母细胞瘤及 P13K/Akt/mTOR 信号通路中的表达及其相关性[J]. *右江民族医学院学报*, 2018, 40(2): 108-111.
- [12] Rahmani F, Ferns GA, Talebian S, et al. Role of regulatory miRNAs of the PI3K/AKT signaling pathway in the pathogenesis of breast cancer[J]. *Gene*, 2020, 737: 144459.
- [13] Santiago FS, Khachigian LM. Ets-1 stimulates platelet-derived growth factor A-chain gene transcription and vascular smooth muscle cell growth via cooperative interactions with Sp1[J]. *Circ Res*, 2004, 95(5): 479-487.
- [14] Fretto LJ, Snape AJ, Tomlinson JE, et al. Mechanism of platelet-derived growth factor (PDGF) AA, AB, and BB binding to alpha and beta PDGF receptor[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(5): 3625-3631.
- [15] Shao MH, Rossi S, Chelladurai B, et al. PDGF induced microRNA alterations in cancer cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(10): 4035-4047.

收稿日期: 2020-06-03; 修回日期: 2020-07-21