

原发性颅内室管膜瘤差异表达核心基因及潜在治疗靶点的跨平台芯片数据分析

郭丽蕊 易尚锋 杨吉安 杨倩

【摘要】 目的 从分子水平揭示原发性颅内室管膜瘤的发病机制,为临床诊疗提供新思路和新靶点。**方法** 从公共基因芯片数据库(Gene expression omnibus, GEO)中下载室管膜瘤的相关基因芯片数据,其中原发性颅内室管膜瘤样本 280 例,正常脑组织样本 45 例;利用开源 R 软件中 GEOquery, sva, limma, cluster-profiler 等软件包、STRING 在线数据库、Cytoscape 软件等工具对原发性颅内室管膜瘤相关芯片表达信息重新整合并进行生物信息学分析。**结果** 共分析筛选出 1 680 个原发性颅内室管膜瘤差异基因,其中上调基因 383 个,下调基因 1 297 个;对其进行生物信息学整合分析发现 SYT1, VAMP2, DNM1, SNAP91, SH3GL2, AMPH, DNM3, TF, WNT5A 和 DNAJC6 等 10 个核心基因以及突触信号调节、神经系统退行性疾病相关通路、MAPK 信号通路等通路在室管膜瘤的发生发展中可能起着重要作用;发现 Depsipeptide, Actinomycin D, BMS-387032, Homoharringtonine 等药物与核心基因密切相关。**结论** 利用生物信息学的方法能有效整合跨芯片平台并分析基因芯片数据以获取生物内在信息和潜在的治疗靶点,为下一步研究提供有价值的线索。

【关键词】 室管膜瘤 基因芯片 差异表达基因 治疗靶点

【中图分类号】 R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)05-0566-09

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.05.015

室管膜瘤是由脑室或脊髓中央管室管膜细胞起始,神经胶质起源的肿瘤。室管膜瘤约占成人和儿童中枢神经系统颅内肿瘤的约 5%和 10%^[1]。基因组学研究有利于对肿瘤发生的认识。染色体畸变(缺失和/或扩增)与室管膜瘤发生相关,1q,7p,9q 和 12 号染色体畸变与不良预后相关^[2]。基因表达异常及改变可影响细胞内信号转导,与肿瘤的发生与进展密切相关。既往研究发现室管膜瘤组织存在 EGFR, CDKN2A, p16INK4A 和 p14ARF 等多种与肿瘤发生相关的基因的表达发生改变^[3]。基因芯片技术是一种高效、快速、高通量的检测技术,能够检测和分析不同组织的差异表达基因。本研究利用基因芯片分析软件 R 及 sva, limma, clusterprofiler 软件包等开源工具对来自基因芯片公共数据库(Gene expression omnibus, GEO)的原发性颅内室管膜瘤基因表达芯片数据作进一步生物信息学分析,从而进一步了解室管膜瘤发生发展的分子机制和潜在的治疗靶点,为原发性颅内室管膜瘤的研究提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 材料 本研究所采用的室管膜瘤芯片数据均下载自美国国立生物技术中心(National center for biotechnology information, NCBI)的公共基因芯片数据库(GEO)。

1.2 方法

1.2.1 数据获取 本研究中所采用的数据集均由 R 统计编程语言软件中 GEOquery^[4]软件包从 GEO 数据库中下载。

1.2.2 基因芯片的预处理和整合分析 室管膜瘤表达谱芯片数据中来自单一平台的数据集均包括室管膜瘤组织和正常对照脑组织的基因芯片数据。不同芯片平台数据集基因表达的整合分析由 R 软件 sva^[5]中 Combat 算法完成。每个数据集中重复基因的表达值取其中位数。基因表达缺失值超过 10%的样本不纳入整合分析。整合分析中将不同芯片平台的探针名统一地注释为基因名,对各基因的表达强度值进行以 2 为底的对数转换并进行分位数标准化处理(R 软件 limma 包^[6]);随后经过非参数检验选择随机效应模型整合并以校正 P 值(阈值设定为校正 $P < 0.05$)和倍数变化(Foldchange, FC) ≥ 2 确定差异表达基因列表,包括表达上调和下调基因。

基金项目:湖北省自然科学基金(2020CFB256)

作者单位:430060 武汉大学人民医院神经外科(郭丽蕊 杨吉安),肾内科[杨倩(通信作者)];恩施市中心医院神经外科(易尚锋)

1.2.3 基因本体(Gene ontology,GO)层级和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes,KEGG)通路分析 GO 层级和 KEGG 通路的功能富集分析以及基因富集分析(Gene set enrichment analysis,GSEA)由 R 软件及 clusterprofiler 包^[7]完成,阈值设定为 $P<0.05$ 。

1.2.4 蛋白-蛋白相互作用(Protein-protein interaction,PPI)网络分析 将差异表达基因列表中 $P<0.05$, $\log FC>2$ 或 $\log FC<-2$ 的差异基因编码的蛋白质列表输入到在线程序 STRING(<https://www.string-db.org/>)中构建蛋白-蛋白相互作用网络;阈值设定为 0.70;导出网络数据后使用 Cytoscape 软件进行可视化;使用 Cytoscape 软件中 MCODE 和 cytoHubba 插件及 MCC 算法鉴定选自共表达网络中连接最广泛的中心功能模块和 10 个核心基因。

1.2.5 统计学处理 从 Cellminer 数据库(<https://discover.nci.nih.gov/cellminer/loadDownload.do>)下载 NIC-60 细胞系药物 z 评分和相应的基因测序表达数据。在 R 软件中采用 Pearson 方法对核心基因和药物 z 评分之间的相关性进行分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 室管膜瘤芯片数据集筛选 从 NCBI GEO 数据库中下载 7 个数据集,包括 3 个芯片平台,经过筛选后共 325 个样本纳入整合分析,其中原发性颅内室管膜瘤样本为 280 例,正常对照组织样本为 45 例。这 7 个样本数据集的 GEO 系列号分别为 GSE13267,GSE21354^[8],GSE25604^[9],GSE42656^[10],GSE64415^[11],GSE66354^[12] 和 GSE74195^[13],详细芯片平台描述信息见表 1。

2.2 室管膜瘤芯片数据整合分析和差异基因筛选 经过 sva 软件包中 Combat 算法对跨平台基因芯片数据的批次效应进行处理后所有数据集混杂在一

起,批次效应被去除(图 1)。当显著性阈值设定为 $P<0.05$, $FC>2$ 或 $FC<-2$ 时共鉴定出 1 680 个差异基因(图 2),其中包括 383 个上调基因和 1 297 个下调基因。 $P<1.0E-5$ 的前 15 个上调基因和下调基因见表 2 和表 3。上调差异基因中倍数变化最大的前 5 个基因依次为 SPAG6,IGF2,CA3,MSX1 和 ROR2,下调差异基因中倍数变化最大的前 5 个基因分别为 SLC12A5,SNAP25,NEFL,NEFM 和 STMN2。跨芯片平台数据集的 30 个差异基因的可视化热图见图 3。

2.3 差异基因富集分析 采用 R 软件包 clusterprofiler 对 1680 个差异基因进行 GO 和 KEGG 通路分析显示,差异基因在生物学过程方面富集程度最高的 GO 条目依次为“化学突触传递调节”、“跨突触信号调节”、“突触组织”、“膜电位调节”和“突触中囊泡介导的转运”。差异基因在细胞组分方面富集程度最高的 GO 条目分别为“突触膜”、“神经元到神经元突触”、“谷氨酸能突触”、“不对称突触”和“突触后特化”;差异基因在分子功能方面富集程度最高的 GO 条目分别为“金属离子跨膜转运蛋白活性”、“离子通道活性”、“通道活性”、“被动跨膜转运蛋白活性”和“门控通道活性”;差异基因中最为富集的 KEGG 通路条目依次为“神经退行性疾病的途径-多种疾病”、“丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase,MAPK)信号通路”、“神经活性配体-受体相互作用”、“阿尔茨海默病”和“钙信号通路”等(图 4 和图 5)。采用 GSEA 通路富集分析对 KEGG 基因集进一步分析显示,前 5 个条目分别为“逆行内源性大麻素信号”、“ γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid,GABA)能突触”、“吗啡成瘾”、“突触小泡循环”和“胰岛素分泌”(图 6)。

2.4 蛋白与蛋白相互作用(Protein-protein interaction,PPI)网络分析 将 $\log FC$ 绝对值 ≥ 2 设为阈值筛选出 313 个差异基因,包括 35 个上调基因和 278 个下调基因,将上述差异基因编码的蛋白输入

表 1 原发性颅内室管膜瘤芯片数据一般信息

| GEO ID | 肿瘤/对照(n) | 芯片平台 | 芯片平台描述 |
|----------|----------|---------|---|
| GSE13267 | 9/0 | GPL571 | Affymetrix Human Genome U133A 2.0 Array |
| GSE21354 | 4/4 | GPL570 | Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array |
| GSE25604 | 15/7 | GPL571 | Affymetrix Human Genome U133A 2.0 Array |
| GSE42656 | 14/16 | GPL6947 | Illumina HumanHT-12 V 3.0 expression beadchip |
| GSE64415 | 163/0 | GPL570 | Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array |
| GSE66354 | 64/13 | GPL570 | Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array |
| GSE74195 | 11/5 | GPL570 | Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array |

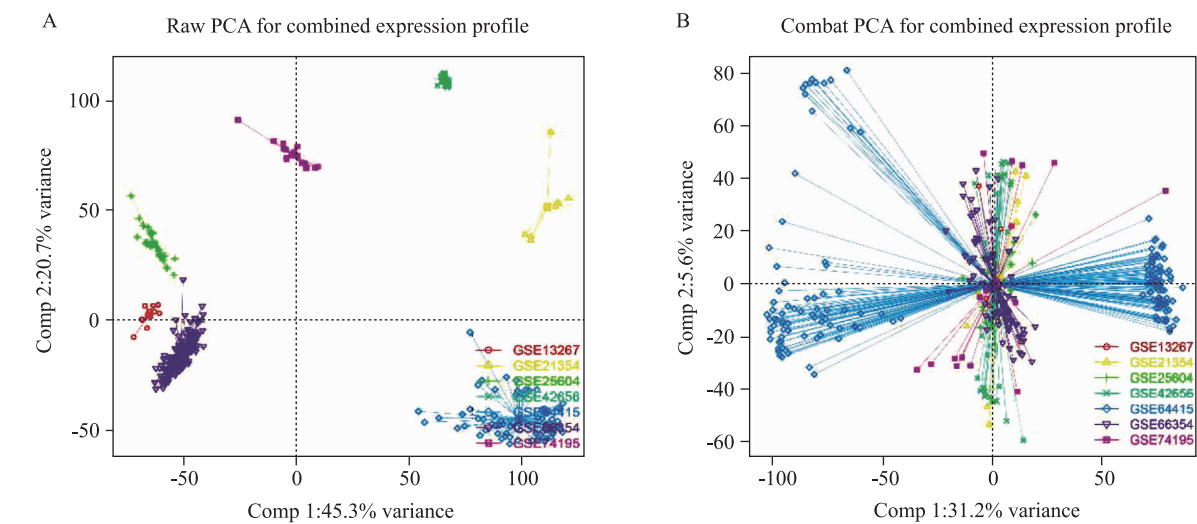


图 1 原发性颅内室管膜瘤芯片数据去批次效应 A 为去批次效应前的主成分分析(Principal component analysis,PCA);B 为去批次效应后的 PCA

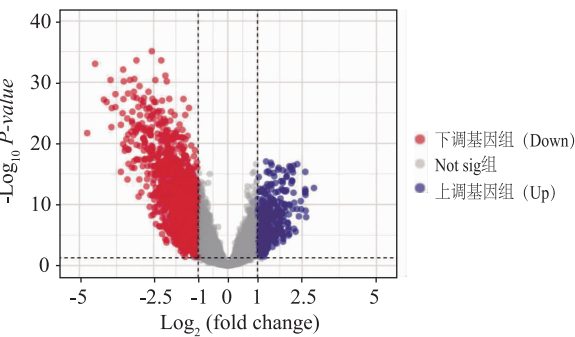


图 2 差异分析的可视化火山图

到 STRING 在线程序中筛选到 312 个蛋白,设置互作评分为0.70后形成 PPI 网络,导出至 Cytoscape 软件中可视化(图 7)。该 PPI 网络共包括 180 个节点和 503 个相互作用连接。使用 Cytoscape 软件 MCODE 插件共得到 8 个模块,其中评分最高的模块网络包括 12 个节点和 66 个互作连接。在前述 180 个节点中利用 Cytoscape 软件中 cytoHubba 插件及 MCC 算法筛选出 10 个核心基因,分别为 SYT1, VAMP2, DNM1, SNAP91, SH3GL2, AMPH, DNM3, TF, WNT5A 和 DNAJC6(图 8)。

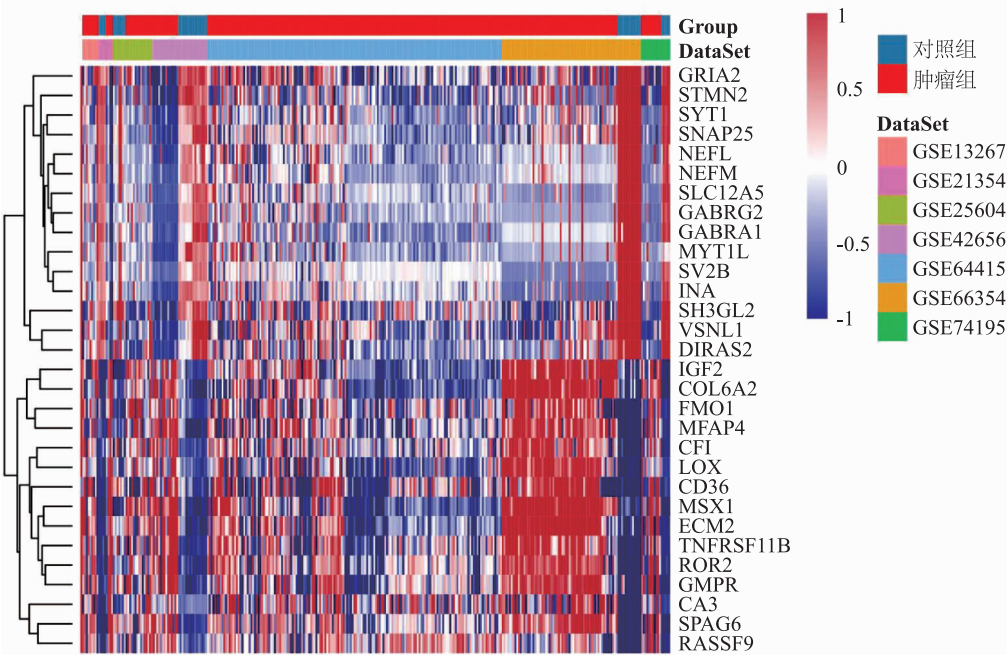


图 3 差异基因(包括 15 个上调基因和 15 个下调基因)可视化热图

表 2 差异基因中前 15 个上调基因

| 序号 | ENTREZID | 基因名 | 注释 | 倍数(FC) | 校正 P 值 |
|----|----------|-----------|---|--------|-----------|
| 1 | 9576 | SPAG6 | sperm associated antigen 6 | 2. 90 | 1. 97E-13 |
| 2 | 3481 | IGF2 | insulin like growth factor 2 | 2. 64 | 1. 14E-08 |
| 3 | 761 | CA3 | carbonic anhydrase 3 | 2. 62 | 1. 06E-09 |
| 4 | 4487 | MSX1 | msh homeobox 1 | 2. 62 | 6. 58E-13 |
| 5 | 4920 | ROR2 | receptor tyrosine kinase like orphan receptor 2 | 2. 62 | 2. 69E-12 |
| 6 | 3426 | CFI | complement factor I | 2. 61 | 4. 56E-16 |
| 7 | 2326 | FMO1 | flavin containing dimethylaniline monooxygenase 1 | 2. 60 | 3. 19E-13 |
| 8 | 4239 | MFAP4 | microfibril associated protein 4 | 2. 60 | 1. 15E-12 |
| 9 | 1292 | COL6A2 | collagen type VI alpha 2 chain | 2. 47 | 6. 09E-10 |
| 10 | 4982 | TNFRSF11B | TNF receptor superfamily member 11b | 2. 45 | 2. 80E-11 |
| 11 | 1842 | ECM2 | extracellular matrix protein 2 | 2. 39 | 8. 59E-09 |
| 12 | 9182 | RASSF9 | Ras association domain family member 9 | 2. 34 | 2. 51E-17 |
| 13 | 4015 | LOX | lysyl oxidase | 2. 32 | 5. 51E-10 |
| 14 | 948 | CD36 | CD36 molecule | 2. 28 | 2. 65E-06 |
| 15 | 2766 | GMPT | guanosine monophosphate reductase | 2. 23 | 5. 09E-11 |

表 3 差异基因中前 15 个下调基因

| 序号 | ENTREZID | 基因名 | 注释 | 倍数(FC) | 校正 P 值 |
|----|----------|---------|---|---------|-----------|
| 1 | 11075 | STMN2 | stathmin 2 | - 4. 74 | 2. 11E-22 |
| 2 | 4741 | NEFM | neurofilament medium | - 4. 47 | 9. 78E-34 |
| 3 | 4747 | NEFL | neurofilament light | - 4. 17 | 7. 15E-28 |
| 4 | 6616 | SNAP25 | synaptosome associated protein 25 | - 4. 08 | 1. 78E-27 |
| 5 | 57468 | SLC12A5 | solute carrier family 12 member 5 | - 3. 95 | 4. 34E-31 |
| 6 | 6456 | SH3GL2 | SH3 domain containing GRB2 like 2 | - 3. 92 | 2. 23E-23 |
| 7 | 2554 | GABRA1 | gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha1 | - 3. 91 | 1. 71E-26 |
| 8 | 9118 | INA | internexin neuronal intermediate filament protein alpha | - 3. 79 | 9. 09E-29 |
| 9 | 6857 | SYT1 | synaptotagmin 1 | - 3. 79 | 1. 18E-26 |
| 10 | 2891 | GRIA2 | glutamate ionotropic receptor AMPA type subunit 2 | - 3. 60 | 4. 56E-16 |
| 11 | 54769 | DIRAS2 | DIRAS family GTPase 2 | - 3. 60 | 9. 32E-24 |
| 12 | 23040 | MYT1L | myelin transcription factor 1 like | - 3. 54 | 1. 19E-25 |
| 13 | 7447 | VSNL1 | visinin like 1 | - 3. 52 | 1. 43E-20 |
| 14 | 9899 | SV2B | synaptic vesicle glycoprotein 2B | - 3. 52 | 8. 67E-33 |
| 15 | 2566 | GABRG2 | gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit gamma2 | - 3. 51 | 5. 74E-28 |

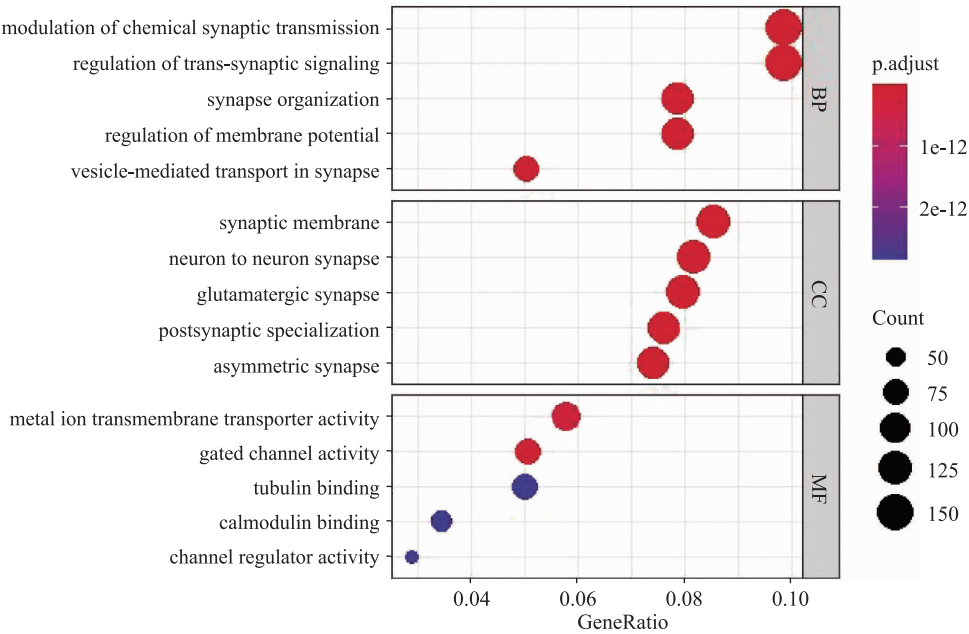


图 4 GO 分析中生物学过程(Biological process,BP)、细胞组分(Cellular component,CC)和分子功能(Molecular function,MF)中各前 5 个条目

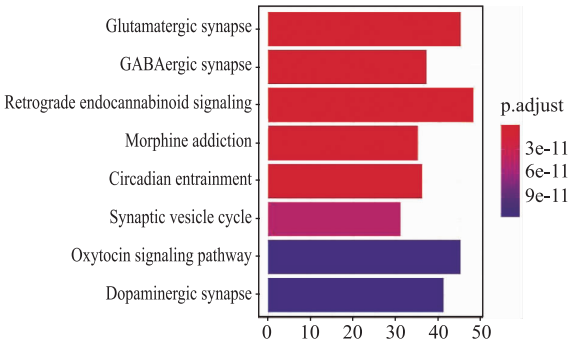


图5 KEGG分析中前8个条目

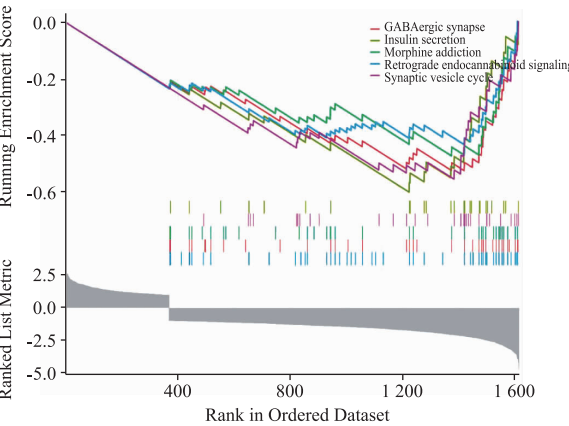
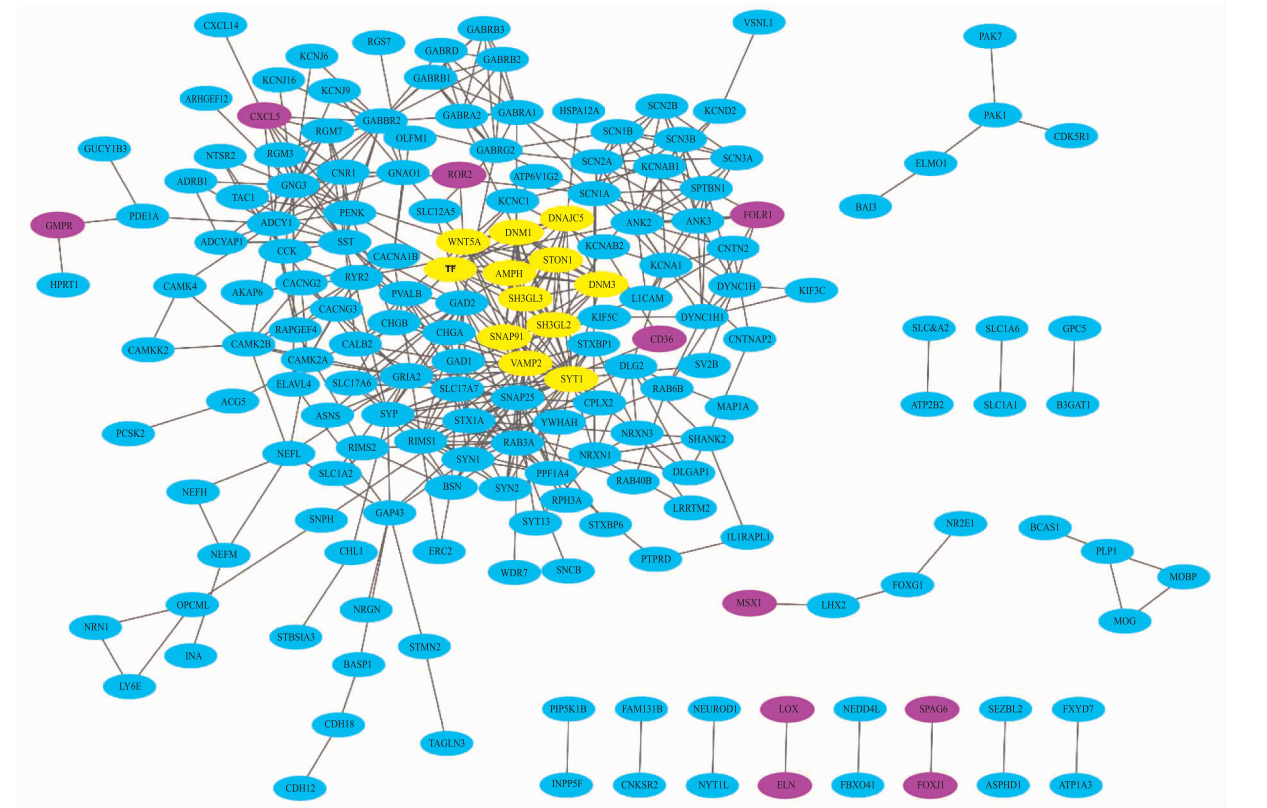


图6 GSEA分析中前5个条目

2.5 基于核心基因的药物敏感性分析 从 Cellminer 数据库中下载了 NCI-60 药物 z 评分和相应的 NCI-60 细胞系 RNA-seq 表达数据;筛选出美国 FDA 批准的 药物和临床试验药物共 729 种。为了探索原发性颅内室管膜瘤的潜在分子靶向药物,分析了药物 z 评分与核心基因之间的相关性(共 146 个具有统计学差异),并列出了 16 个具有代表性的 Pearson 相关性点图(图 9);进一步分析这些核心基因表达水平高低与 药物 IC50 之间的关系,发现 Depsipeptide, Actinomycin D, BMS-387032, Homoharringtonine 等药物可能会 以核心基因作为药物靶点重新用于治疗原发性颅内 室管膜瘤(图 10)。

3 讨论

世界卫生组织(World health organization, WHO)神经系统肿瘤分类根据组织间变类型将室管膜瘤分为 I, II 和 III 级,以期根据不同的组织级别 预测其相应的临床预后^[14]。然而越来越多的研究 显示以组织学级别为依据来预测临床预后存在局限 性,室管膜瘤患者年龄、性别、颅内肿瘤位置及切除 范围等均与其预后密切相关^[15]。分子分析及相关



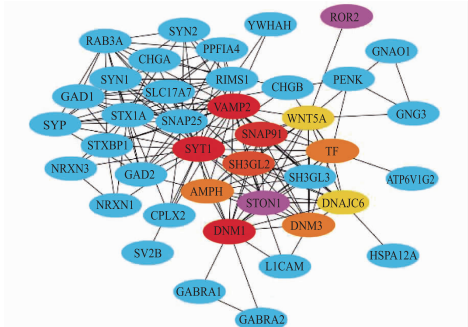


图 8 核心基因编码蛋白共表达网络 紫色代表高表达基因;蓝色代表低表达基因;红色和橙色代表核心基因;颜色越深得分越高

研究有助于阐明肿瘤的发病机制,提供更好的预后分组分类方法及潜在的治疗靶点^[16]。近年来,基因芯片及下一代测序技术快速发展,促进更深入的室管膜瘤分子机制研究。

既往不同研究组对同一肿瘤行基因芯片分析,筛选出的目标基因鲜有重叠,其低重复性的潜在原因包括样品收集和处理方法不同、芯片平台差异、患者异质性和研究样本大小等^[17]。多芯片数据集整合分析被认为有助于消除个别实验中存在的偏倚,扩大样本量,提高分析的准确性、一致性以及便于深入的信息挖掘。本研究将GEO数据库中

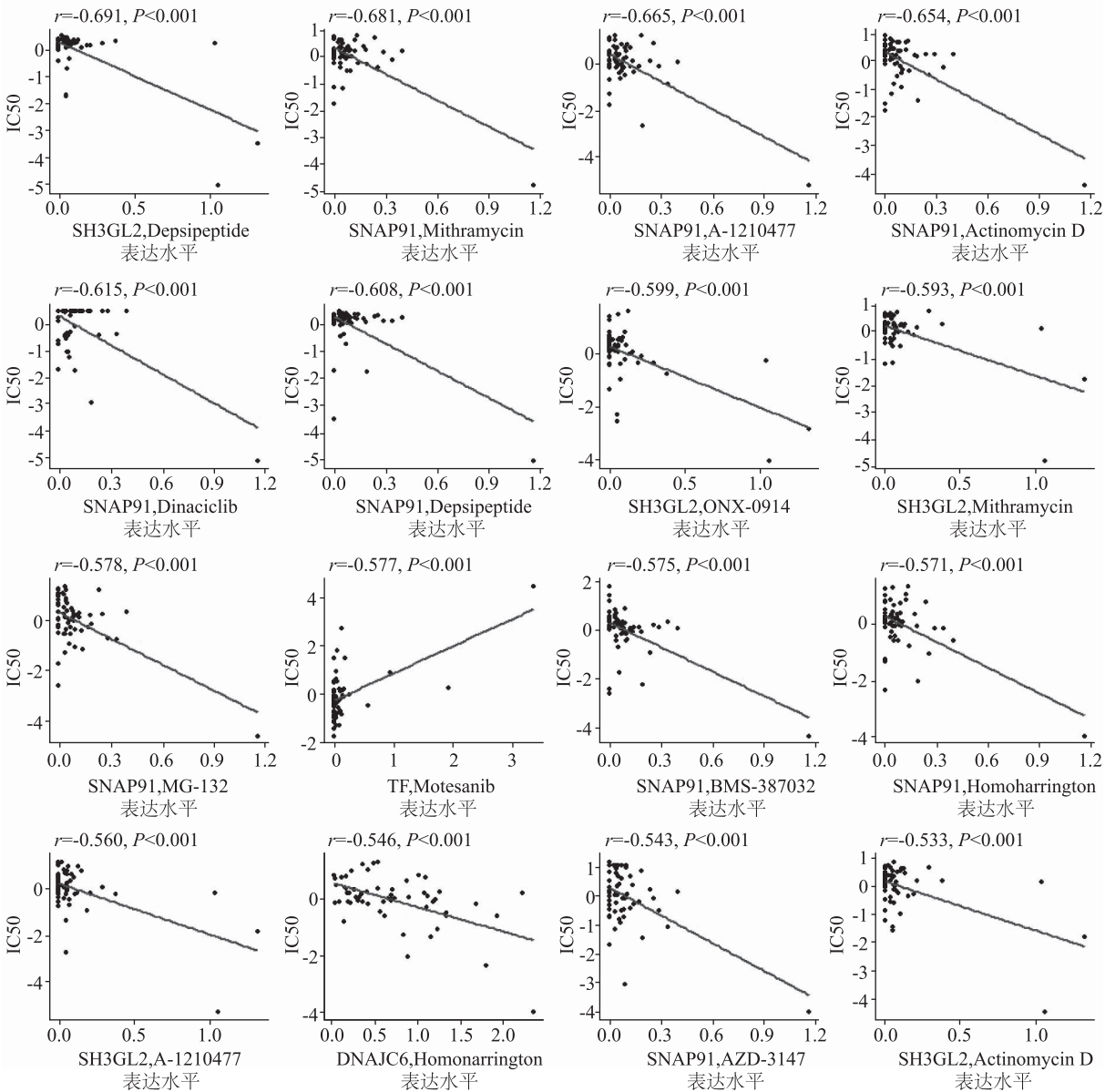


图 9 基于核心基因的药物敏感性预测 代表性散点图显示基因表达与药物 z 分数相关性系数;每个黑点代表 1 个独立的样本;蓝线表示线性回归

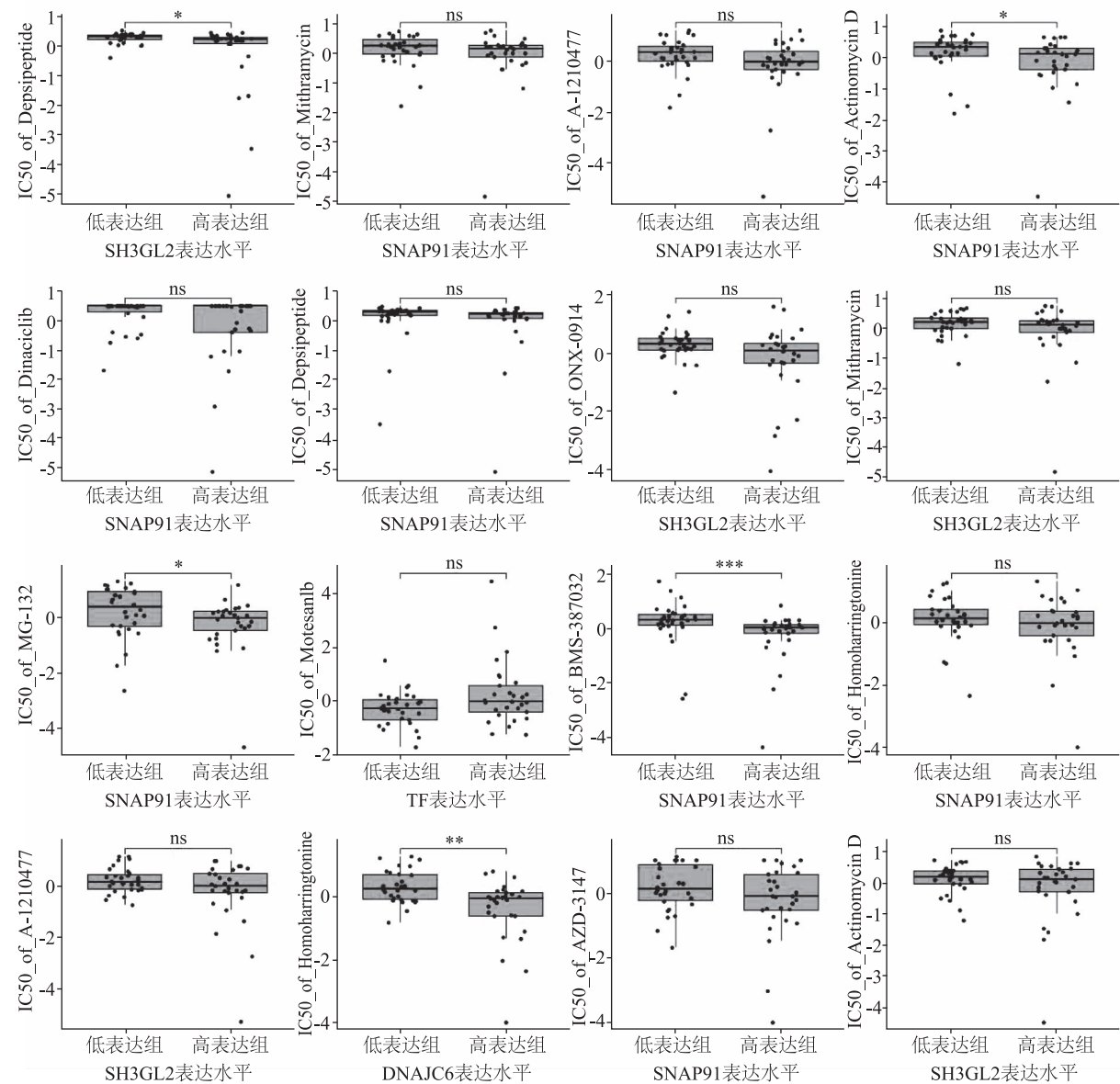


图 10 核心基因与相关药物之间的敏感性分析 横坐标代表基因的表达水平高低;纵坐标代表药物 IC50 值;两两比较,^{ns} $P \geq 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

瘤相关的来自不同芯片平台的芯片数据集重新整合,将样本量扩大到 325 个。经过跨平台基因芯片数据的整合分析,共鉴定出 1 680 个差异基因,其中包括 383 个上调基因和 1 297 个下调基因。进一步分析发现筛选的差异基因在生物学过程方面富集程度最高的 GO 条目依次为“化学突触传递调节”、“跨突触信号调节”、“突触组织”、“膜电位调节”和“突触中囊泡介导的转运”。富集差异基因在分子功能和细胞组成方面富集程度最高的 GO 条目分别为“突触膜”、“神经元到神经元突触”、“谷氨酸能突触”、“不对称突触”和“突触后特化”。差异基因中最为富

集的 KEGG 通路条目依次为“神经退行性疾病的途径-多种疾病”、“MAPK 信号通路”、“神经活性配体-受体相互作用”、“阿尔茨海默病”和“钙信号通路”等。其中“MAPK 信号通路”,“钙信号通路”等与既往研究结果一致^[18]。其他条目在既往研究中涉及较少,这有待于进一步研究。

此外,进一步整合分析从 DEGs 的 PPI 网络中识别到 10 个核心基因(包括 SYT1, VAMP2, DNM1, SNAP91, SH3GL2, AMPH, DNM3, TF, WNT5A 和 DNAJC6)。其中促癌基因 WNT5A 在既往的测序及基因芯片分析中已被证实是室管膜瘤

的潜在生物标志物^[19-20]。其余 9 个核心基因在室管膜瘤中的作用尚未见报道,但越来越多的研究证实了其在突触中囊泡介导的转运、神经递质传递及肿瘤发生中的重要性。与本研究的 GO 分析结果一致,突触囊泡转运及神经递质传递在室管膜发生及发展中发挥重要作用。Synaptotagmin 1(SYT1)被认为是囊泡运输和胞饮过程中的钙离子传感器,与其结合的钙参与突触触发神经递质释放^[21]。Vesicle associated membrane protein 2(VAMP2)是突触小泡的主要 SNARE 蛋白,参与运输囊泡的靶向和/或融合到其目标膜,介导突触小泡融合释放神经递质^[22]。Dynamin 1(DNM1)和 Dynamin 3(DNM3)通过结合和水解 GTP,参与受体介导的内吞作用,既往报道其在癫痫、帕金森病及结肠癌发生中的作用^[23]。Synaptosome associated protein 91(SNAP91)编码突触相关蛋白在脑组织中表达水平最高,既往研究证实其是食管癌的 1 个抑癌基因^[24]。SH3 domain containing GRB2 like 2(SH3GL2)参与突触囊泡的内吞作用,其低表达与非小细胞肺癌、乳腺癌发病相关^[25-26]。Amphiphysin(AMPH)编码的蛋白是突触囊泡胞质表面相关蛋白,参与突触内吞的调控,在乳腺癌、骨肉瘤、肺癌中被证实是有抑癌作用^[27-29]。TF(Transferrin)转铁蛋白是铁结合的运输蛋白,与结直肠癌预后相关^[30]。DnaJ heat shock protein family(Hsp40) member C6(DNAJC6)在网格蛋白介导的神经元内吞中发挥作用,与帕金森病及肝细胞癌的发病中起作用^[31-32]。本研究确定的 10 个核心基因在室管膜瘤中扮演重要角色,并可能作为显著的诊断和治疗性生物标志物。

有趣的是,通过核心基因表达与 DrugBank 数据库数据的联合显著性分析,确定了核心基因相关药物。按 *P* 值筛选的前 10 种候选药物包括 Depsipeptide, Actinomycin D, BMS-387032, Homoharringtonine。其中,缩酚酸肽(Depsipeptide)是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,被证实其通过诱导促凋亡、血管生成、抑制细胞生长、抑制细胞分化相关基因的表达,发挥肿瘤治疗作用^[33]。放线菌素 D(Actinomycin D)在室管膜瘤中的促凋亡作用已被证实^[34]。周期蛋白依赖性激酶抑制剂 BMS-387032 被证实有效抑制卵巢癌移植瘤模型鼠的肿瘤生成^[35]。高三尖杉酯碱(Homoharringtonine)是一种蛋白合成抑制剂,被证实在血液系统肿瘤中发挥治

疗作用^[36]。

本研究通过整合来自多个芯片平台的室管膜瘤基因芯片数据集,较单一数据集样本量扩大,重新分析并得到差异基因,进一步生物信息学分析其 GO 和 KEGG 通路、基因共表达及蛋白相互作用情况,从分子层面了解室管膜瘤与正常组织之间的差异,有助于理解室管膜瘤的发生发展及相关机制,对室管膜瘤相关深入研究提供新的信息。

参 考 文 献

- [1] Mcfaline-Figueroa JR, Lee EQ. Brain tumors[J]. Am J Med, 2018, 131(8): 874-882.
- [2] Milde T, Kleber S, Korshunov A, et al. A novel human high-risk ependymoma stem cell model reveals the differentiation-inducing potential of the histone deacetylase inhibitor Vorinostat [J]. Acta Neuropathol, 2011, 122(5): 637-650.
- [3] Lester A, McDonald KL. Intracranial ependymomas: molecular insights and translation to treatment[J]. Brain Pathol, 2020, 30(1): 3-12.
- [4] Davis S, Meltzer PS. GEOquery: a bridge between the Gene Expression Omnibus (GEO) and BioConductor[J]. Bioinformatics, 2007, 23(14): 1846-1847.
- [5] Leek JT, Storey JD. Capturing heterogeneity in gene expression studies by surrogate variable analysis[J]. PLoS Genet, 2007, 3(9): 1724-1735.
- [6] Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.
- [7] Yu G, Wang LG, Han Y, et al. Cluster profiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287.
- [8] Liu Z, Yao Z, Li C, et al. Gene expression profiling in human high-grade astrocytomas[J]. Comp Funct Genomics, 2011, 2011: 245137.
- [9] Koos B, Bender S, Witt H, et al. The transcription factor e11 is overexpressed, promotes proliferation, and is prognostically unfavorable in infratentorial ependymomas [J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(11): 3631-3637.
- [10] Henriquez NV, Forsheo T, Tatevossian R, et al. Comparative expression analysis reveals lineage relationships between human and murine gliomas and a dominance of glial signatures during tumor propagation in vitro[J]. Cancer Res, 2013, 73(18): 5834-5844.
- [11] Vladoiu MC, El-Hamamy I, Donovan LK, et al. Childhood cerebellar tumours Mirror conserved fetal transcriptional programs[J]. Nature, 2019, 572(7767): 67-73.
- [12] Griesinger AM, Josephson RJ, Donson AM, et al. Interleukin-6/STAT3 pathway signaling drives an inflammatory phenotype in group a ependymoma[J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(10): 1165-1174.
- [13] De Bont JM, Kros JM, Passier MM, et al. Differential expression and prognostic significance of SOX genes in pediatric medulloblastoma and ependymoma identified by microarray a-

- analysis[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(5): 648-660.
- [14] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system[J]. *Acta Neuropathol*, 2007, 114(2): 97-109.
- [15] Rodriguez D, Cheung MC, Housri N, et al. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973-2005)[J]. *J Surg Res*, 2009, 156(2): 340-351.
- [16] Mack SC, Pajtler KW, Chavez L, et al. Therapeutic targeting of ependymoma as informed by oncogenic enhancer profiling[J]. *Nature*, 2018, 553(7686): 101-105.
- [17] Shen R, Chinnaiyan AM, Ghosh D. Pathway analysis reveals functional convergence of gene expression profiles in breast cancer[J]. *BMC Med Genomics*, 2008, 1: 28.
- [18] Mack SC, Witt H, Piro RM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy[J]. *Nature*, 2014, 506(7489): 445-450.
- [19] Suarez-Merino B, Hubank M, Revesz T, et al. Microarray analysis of pediatric ependymoma identifies a cluster of 112 candidate genes including four transcripts at 22q12.1-q13.3[J]. *Neuro Oncol*, 2005, 7(1): 20-31.
- [20] Wang J, Sun C, Liu M, et al. The potentially therapeutic targets of pediatric anaplastic ependymoma by transcriptome profiling[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(1): 53-61.
- [21] Park Y, Ryu JK. Models of synaptotagmin-1 to trigger Ca^{2+} -dependent vesicle fusion[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(21): 3480-3492.
- [22] Sun J, Wang L, Bao H, et al. Functional cooperation of α -synuclein and VAMP2 in synaptic vesicle recycling[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(23): 11113-11115.
- [23] Foo JN, Tan LC, Au WL, et al. No association of DNM3 with age of onset in Asian Parkinson's disease[J]. *European Journal of Neurology*, 2019, 26(5): 827-829.
- [24] Pan F, Chen M, Song XY, et al. MicroRNA-301b and its target gene synaptosome-associated protein 91 as important modulators in esophageal cancer: functional experiments[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2020, 31(4): 411-422.
- [25] Sinha S, Chunder N, Mukherjee N, et al. Frequent deletion and methylation in SH3GL2 and CDKN2A loci are associated with early- and late-onset breast carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(4): 1070-1080.
- [26] Dasgupta S, Jang JS, Shao CB, et al. SH3GL2 is frequently deleted in non-small cell lung cancer and downregulates tumor growth by modulating EGFR signaling[J]. *Journal of Molecular Medicine - JMM*, 2013, 91(3): 381-393.
- [27] Zhang H, Liu Y, Xu K, et al. AMPH-1 as a critical tumor suppressor that inhibits osteosarcoma progression[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 9913-9919.
- [28] Yang H, Wan Z, Huang C, et al. AMPH-1 is a tumor suppressor of lung cancer by inhibiting Ras-Raf-MEK-ERK signal pathway[J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(3): 473-478.
- [29] Chen Y, Liu J, Li L, et al. AMPH-1 is critical for breast cancer progression[J]. *J Cancer*, 2018, 9(12): 2175-2182.
- [30] Rao B, Gao Y, Huang J, et al. Mutations of p53 and K-ras correlate TF expression in human colorectal carcinomas; TF downregulation as a marker of poor prognosis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2011, 26(5): 593-601.
- [31] Olgiati S, Quadri M, Fang M, et al. DNAJC6 mutations associated with Early-Onset parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2016, 79(2): 244-256.
- [32] Yang T, Li XN, Li XG, et al. DNAJC6 promotes hepatocellular carcinoma progression through induction of epithelial-mesenchymal transition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 455(3/4): 298-304.
- [33] Konstantinopoulos PA, Vondoros GP, Papavassiliou AG. FK228 (depsipeptide): a HDAC inhibitor with pleiotropic antitumor activities[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(5): 711-715.
- [34] Tzaridis T, Milde T, Pajtler KW, et al. Low-dose Actinomycin-D treatment re-establishes the tumoursuppressive function of P53 in RELA-positive ependymoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61860-61873.
- [35] Misra RN, Xiao HY, Kim KS, et al. N-(Cycloalkylamino)acyl-2-aminothiazole inhibitors of cyclin-dependent kinase 2. N-[5-[[[5-(1,1-Dimethylethyl)-2-oxazolyl]methyl]thio]-2-thiazolyl]-4-piperidinecarboxamide (BMS-387032), a highly efficacious and selective antitumor agent[J]. *J Med Chem*, 2004, 47(7): 1719-28.
- [36] Li C, Dong L, Su R, et al. Homoharringtonine exhibits potent anti-tumor effect and modulates DNA epigenome in acute myeloid leukemia by targeting SP1/TET1/5hmC[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1): 148-160.

(2021-07-12 收稿)

• 消 息 •

2022 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经内科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题讲座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:20 元/册,年订价:120 元)。地址:430060 武汉市武昌区张之洞路 9 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:吴国祥,联系电话:(027)88328261,帐号:557379073786,开户行:中国银行紫阳路支行,开户名:卒中与神经疾病。