

## 肿瘤多学科研究专题

乳腺癌中岩藻糖基转移酶 8 的表达  
对预后和免疫细胞浸润的影响魏昕<sup>1</sup>, 刘霞<sup>1,2</sup>, 施琳<sup>1,2</sup>, 云芬<sup>1,2</sup>, 贾永峰<sup>1,2</sup>

(1. 内蒙古医科大学 基础医学院, 内蒙古 呼和浩特, 010000)

(2. 内蒙古医科大学附属医院 病理科, 内蒙古 呼和浩特, 010000)

**摘要:**目的 探讨岩藻糖基转移酶 8 (FUT8) 与乳腺癌免疫细胞浸润的关系以及对预后的影响。方法 利用肿瘤免疫分析数据库 (TIMER) 和 Oncomine 数据库检索并分析 FUT8 在乳腺癌以及其他类型癌症的表达情况; 通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库绘制生存曲线, 总结不同临床特征 FUT8 对乳腺癌患者预后的影响; 通过 TIMER 和 TIMER2.0 探讨 FUT8 与乳腺癌免疫细胞浸润的关系; 通过 TIMER2.0 和 bc-GenExMiner 数据库得出乳腺癌中 FUT8 与免疫细胞标志物和免疫检查点的相关性; 最后通过免疫组织化学染色检测乳腺癌中 FUT8 的表达。结果 FUT8 在乳腺癌组织中的表达率为 85%, 大多数高表达水平 FUT8 患者具有更好的生存和预后 ( $HR < 1$ )。在 basal 亚型中, FUT8 水平与  $CD8^+$  T 细胞、Treg 细胞、NK 细胞和巨噬细胞的浸润呈正相关, 在 HER2+ 亚型中, FUT8 的水平与  $CD4^+$  T 细胞和 Treg 细胞的浸润呈正相关, 在 basal 亚型和 HER2 亚型中 FUT8 的表达与大多数免疫检查点和免疫细胞标志物呈正相关。结论 FUT8 评价乳腺癌患者的预后和免疫细胞浸润水平有重要作用。

**关键词:** 乳腺癌; 岩藻糖基转移酶 8; 免疫; 预后; 免疫细胞标志物; 免疫细胞浸润

中图分类号: R 36; R 737.9 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)17-076-06 DOI: 10.7619/jcmp.20211784

## Effect of fucosyltransferase 8 expression on immune cell infiltration and survival prognosis in breast cancer

WEI Xin<sup>1</sup>, LIU Xia<sup>1,2</sup>, SHI Lin<sup>1,2</sup>, YUN Fen<sup>1,2</sup>, JIA Yongfeng<sup>1,2</sup>

(1. Basic Medicine of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000; 2. Pathology Department, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between fucosyltransferase 8 (FUT8) and immune cell infiltration in breast cancer and its impact on prognosis. **Methods** The expression of FUT8 in breast cancer as well as other types of cancer was retrieved and analyzed using the Tumor Immunoassay database (TIMER) and Oncomine database; survival curves was plotted by Kaplan-Meier Plotter database and the effects of FUT8 under different clinical characteristics on the prognosis of breast cancer patients were summarized; the association between FUT8 and immune cell infiltration in breast cancer was investigated by TIMER and TIMER2.0; TIMER2.0 and bc-GenExMiner database were used to derive the correlations between FUT8 and immune cell markers, immune checkpoints in breast cancer; finally, immunohistochemical staining was conducted to detect the expression of FUT8 in breast cancer. **Results** FUT8 was expressed in 85% of breast cancer tissues, and high levels of FUT8 led to better survival and prognosis in most patients ( $HR < 1$ ). In the basal subtype, the levels of FUT8 were positively correlated with infiltration of  $CD8^+$  T cells, Treg cells, NK cells and macrophages; in the HER2+ subtype, the levels of FUT8 were positively correlated with infiltration of  $CD4^+$  T cells and Treg cells; in basal and HER2 subtypes, FUT8 expression was positively correlated with most immune checkpoints and immune cell markers. **Conclusion** FUT8 has important roles in evaluating the prognosis and the level of immune cell infiltration in breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer; fucosyltransferase 8; immunity; prognosis; immune cell markers; immune cell infiltration

乳腺癌侵袭性强、转移率较高、预后较差,一般方法难以治疗。常用的治疗方法包括手术、化疗、放射治疗、内分泌治疗和分子靶向治疗等,所以寻找抗肿瘤药物的靶点和生物标志物仍然至关重要<sup>[1]</sup>。 $\alpha 1, 6$ -岩藻糖基转移酶由岩藻糖基转移酶 8 (FUT8) 基因编码, FUT8 可以将岩藻糖基转移到 N-糖链上天冬酰胺连接的 N-乙酰氨基葡萄糖残基的第 6 位,参与糖蛋白中 N-连接的低聚糖的生物合成<sup>[2]</sup>。FUT8 也与疾病密切相关, FUT8 与乳腺癌的不良预后密切关联,具体原因仍有待探究<sup>[3]</sup>。

## 1 材料与方法

### 1.1 TIMER 平台和 Oncomine 平台分析 FUT8

在各类肿瘤中的表达情况

肿瘤免疫分析数据库 (TIMER, <https://cistrome.shinyapps.io/timer>; TIMER2.0, <http://timer.comp-genomics.org>) 和 Oncomine (<https://www.oncomine.org>) 都是基于癌症微阵列数据库的数据挖掘平台<sup>[4]</sup>,这些分析工具通过全基因组表达分析发现有研究和临床价值的癌基因和抑癌基因,通过 2 个数据库互相验证 FUT8 在各类肿瘤的表达情况。在 TIMER 平台中将组间  $P < 0.01$  定义为表达有差异。在 Oncomine 平台中,将基因等级 (GENE RANK) 的阈值设定为 10%,数据类型 (DATA TYPE) 设定为全部;将组间的倍数变化 (FOLD CHANGE) 大于 1.5、 $P < 0.01$  定义为差异有统计学意义。

### 1.2 Kaplan-Meier Plotter 平台分析生存情况

Kaplan-Meier Plotter (<http://kmplot.com/analysis/>) 是基于 GEO、TCGA 等的基因芯片和转录组测序的数据构建的平台,是一种经典 Kaplan-Meier 法生存分析工具。在 Kaplan-Meier Plotter 中通过对各类临床特征的分组,并采用 95% 的置信区间 (95% CI) 和自动选取截断值的设置来计算出不同临床特征下的风险比 (HR) 和 log-rank  $P$  值,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 1.3 TIMER 平台分析免疫细胞浸润情况

依托 TIMER 的 Gene 模块分析 FUT8 与乳腺癌各个分型中 B 细胞、 $CD4^+$  T 细胞、 $CD8^+$  T 细胞、巨噬细胞和 DC 细胞浸润的关系,并根据 Cor 值评价其相关性;依托 TIMER2.0 平台的 Immune Gene 模块分析 FUT8 与 Treg 细胞和 NK 细胞浸润的关系,并根据 Rho 值来评价相关性。Cor 或 Rho

值的绝对值  $> 0$  且  $P < 0.05$  被视为有相关性且差异有统计学意义。

### 1.4 FUT8 与其他因子的相关性分析

利用 TIMER2.0 和 bc-GenExMiner (<http://bcgenex.ico.unicancer.fr/>) 平台互相验证 FUT8 与各个免疫检查点以及免疫细胞标志物的相关性。bc-GenExMiner 是基于乳腺癌 TCGA 转录组测序数据的生物信息学工具,可以进行生存分析、相关性分析等操作<sup>[5]</sup>。在 TIMER 中的 Gene\_Corr 模块以默认参数进行相关性的分析,根据 Rho 值的大小评价相关性;在 bc-GenExMiner 中的 Gene correlation targeted analysis 模块,以内在亚型为分组依据进行相关性分析,并根据 Pearson's correlation coefficient (cor.) 的值来评价相关性。

### 1.5 免疫组织化学验证

取内蒙古医科大学附属医院 2018—2020 年就诊的经病理确诊的乳腺癌和腺病 (良性对照) 石蜡切片共 40 例进行 FUT8 的免疫组织化学染色, FUT8 兔单克隆抗体购于英国 Abcam 公司 (货号 ab191571, 工作浓度 1:500); EDTA 修复液 (货号 MVS-0099)、动物非免疫血清 (货号 SP KIT-B3)、即用型免疫组化试剂盒 (货号 KIT-9921)、DAB 显色试剂盒 (货号 DAB-0031) 均购于福建迈新公司。实验步骤按照各试剂说明书操作,并以扁桃体组织染色作为阳性对照, PBS 替代一抗作为阴性对照。癌细胞和乳腺细胞胞质棕黄色染色且染色细胞数  $> 10\%$  被判定为阳性。

## 2 结果

### 2.1 FUT8 在乳腺癌以及其他癌症中的表达情况

FUT8 的免疫组织化学染色结果显示, FUT8 大多数定位于胞质, FUT8 在 20 例乳腺癌组织中 17 例为阳性,表达率为 85%, 在 20 例腺病组织中均为阳性,表达率为 100%, 见图 1。

TIMER 平台和 Oncomine 平台显示,与正常组织相比, FUT8 在乳腺癌以及多种类型癌组织在转录组水平上均有上调,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 说明 FUT8 可能在乳腺癌中发挥一定的作用,有望成为乳腺癌的标志物之一,见图 2。

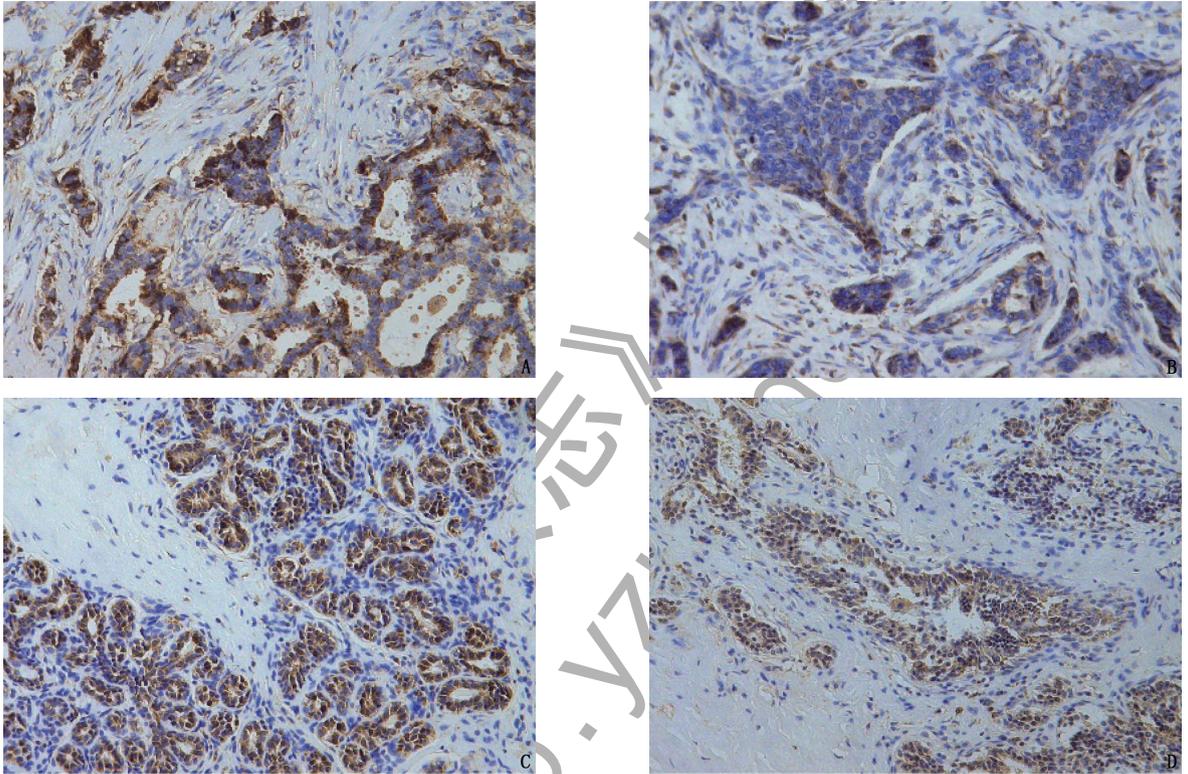
另外,在 Oncomine 平台以“Breast Cancer”和“Triple Negative Status”为关键词进行筛选,探讨三阴乳腺癌和非三阴乳腺癌中的 FUT8 表达。Farmer 数据库中 FUT8 表达的分组依据 Basal 样和 Luminal 样乳腺癌, TCGA 数据库中的表达的

分组依据为是否为 ERBB2/ER/PR 阴性状态。FUT8 的表达在三阴和非三阴乳腺癌间的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见图 3。

### 2.2 FUT8 对于生存预后的影响

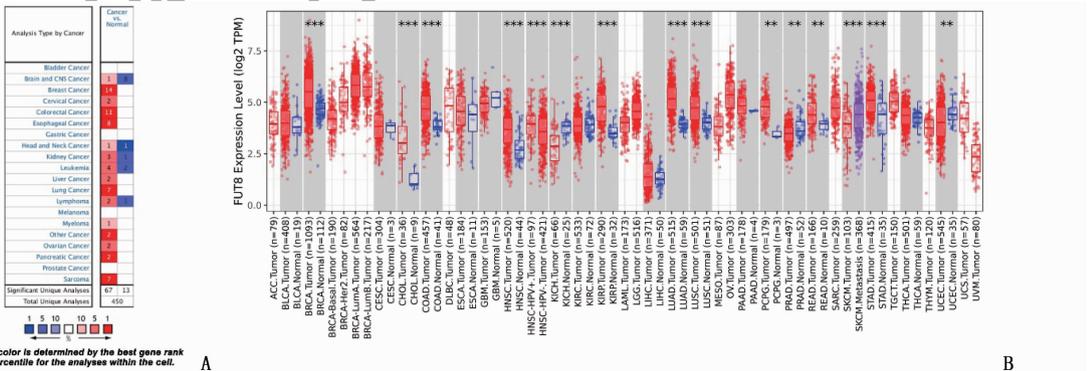
在乳腺癌的研究中, 通常将总生存时间(OS) 和无复发生存时间(RFS) 作为评价治疗效果的指

标。本研究在 Kaplan-Meier Plotter 平台中发现, FUT8 水平的变化与乳腺癌的预后效果存在相关性, 乳腺癌患者中, FUT8 呈低表达的患者 OS 和 RFS 较差, 说明乳腺癌患者中 FUT8 的低表达可能对患者的生存以及肿瘤转移有不利影响, 见图 4。



A, B: 乳腺癌组织中 FUT8 的免疫组织化学染色; C, D: 腺病组织中 FUT8 的免疫组织化学染色。

图 1 FUT8 的免疫组织化学染色结果 (放大倍数 20 倍)

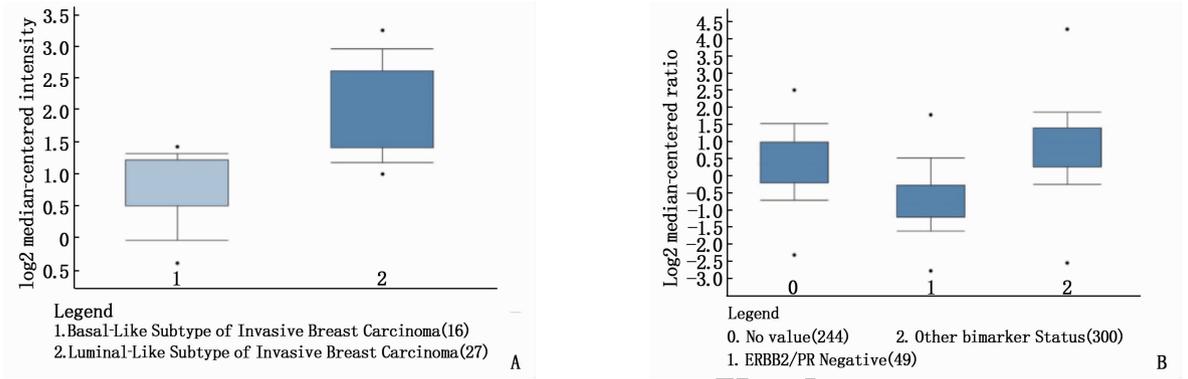


A: OncoPrint 平台中 FUT8 在各类肿瘤组织的表达; B: TIMER 平台中 FUT8 在各类肿瘤组织的表达。\* $P < 0.01$ , \*\* $P < 0.001$ 。

图 2 FUT8 在乳腺癌以及各类肿瘤组织的表达情况

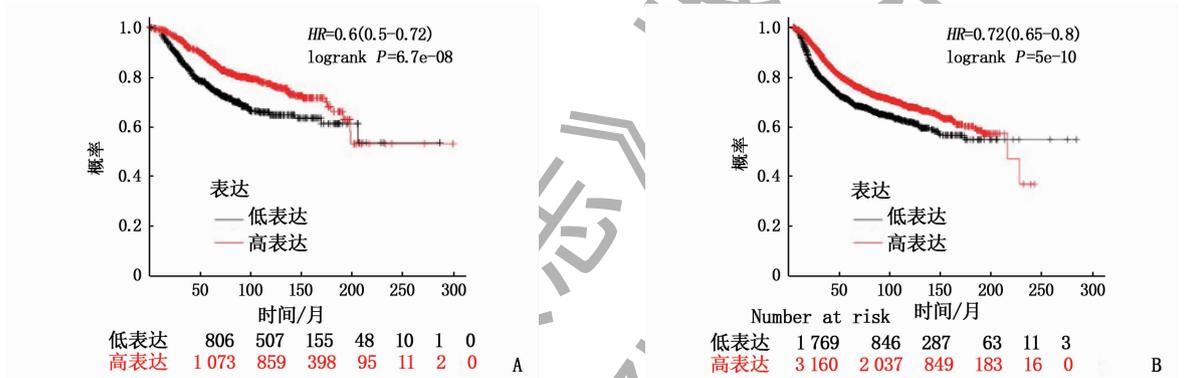
同时, 本研究对乳腺癌的各类临床特征进行分组并进行 OS 和 RFS 的分析, 分别统计分期、淋巴结转移、TP53 突变情况、ER 状态、PR 状态、HER2 状态以及乳腺癌内在亚型中不同条件下 FUT8 水平的变化对于生存和预后的影响。结果显示, FUT8 的高表达会根据分期、淋巴结转移、

TP53 状态、ER 水平、HER2 水平改善乳腺癌患者的生存和预后 ( $HR < 1$ )。同时, TP53 突变型和 PR 阳性患者中, FUT8 的高表达是患者生存和预后的危险因素 ( $HR > 1$ )。在 luminal A 亚型以及 HER2 亚型的患者中, FUT8 水平对于预测预后具有较高的价值, 见表 1。



A: Farmer 数据库中 FUT8 的表达; B: TCGA 数据库中的表达。

图 3 Oncomine 平台中 FUT8 在三阴乳腺癌和非三阴乳腺癌中的表达情况



A: 总生存时间图 (n = 1879); B: 无复发生存时间图 (n = 4929)。

图 4 乳腺癌中 FUT8 表达和预后的关系

表 1 FUT8 在乳腺癌不同临床特征中的生存预后情况

临床特征	总生存时间			无复发生存时间		
	n	HR	P	n	HR	P
分期	1 期	175	0.61 (0.24 ~ 1.58)	397	1.33 (0.80 ~ 2.20)	0.270
	2 期	443	0.65 (0.42 ~ 0.99)	1 177	0.57 (0.45 ~ 0.72)	<0.001
	3 期	586	0.71 (0.53 ~ 0.96)	1 300	0.86 (0.70 ~ 1.06)	0.150
淋巴结转移	阳性	452	0.56 (0.40 ~ 0.80)	1 656	0.72 (0.60 ~ 0.87)	<0.001
	阴性	726	0.60 (0.42 ~ 0.84)	2 368	0.81 (0.69 ~ 0.95)	0.011
TP53 突变	野生型	197	0.49 (0.26 ~ 0.93)	273	0.75 (0.49 ~ 1.170)	0.210
	突变型	130	0.57 (0.27 ~ 1.21)	188	1.72 (1.07 ~ 2.76)	0.024
ER 状态	阳性	754	0.75 (0.54 ~ 1.05)	2 633	1.15 (0.98 ~ 1.34)	0.080
	阴性	520	0.62 (0.44 ~ 0.88)	1 190	0.78 (0.32 ~ 0.98)	0.029
PR 状态	阳性	156	2.15 (1.02 ~ 4.53)	926	1.30 (0.98 ~ 1.73)	0.072
	阴性	148	0.75 (0.46 ~ 1.22)	925	0.74 (0.57 ~ 0.96)	0.022
HER2 状态	阳性	420	0.67 (0.46 ~ 0.97)	882	0.88 (0.69 ~ 1.11)	0.270
	阴性	1459	0.56 (0.45 ~ 0.69)	4 047	0.67 (0.59 ~ 0.75)	<0.001
内在亚型	Basal 亚型	404	0.69 (0.45 ~ 1.06)	846	1.13 (0.90 ~ 1.42)	0.290
	luminal A 亚型	794	0.58 (0.42 ~ 0.81)	2 277	0.80 (0.67 ~ 0.96)	0.014
	luminal B 亚型	177	1.16 (0.80 ~ 1.67)	1 491	0.86 (0.71 ~ 1.03)	0.100
	HER2 + 亚型	111	0.50 (0.27 ~ 0.91)	315	1.35 (0.94 ~ 1.93)	0.110

### 2.3 FUT8 与乳腺癌的免疫细胞浸润水平相关性

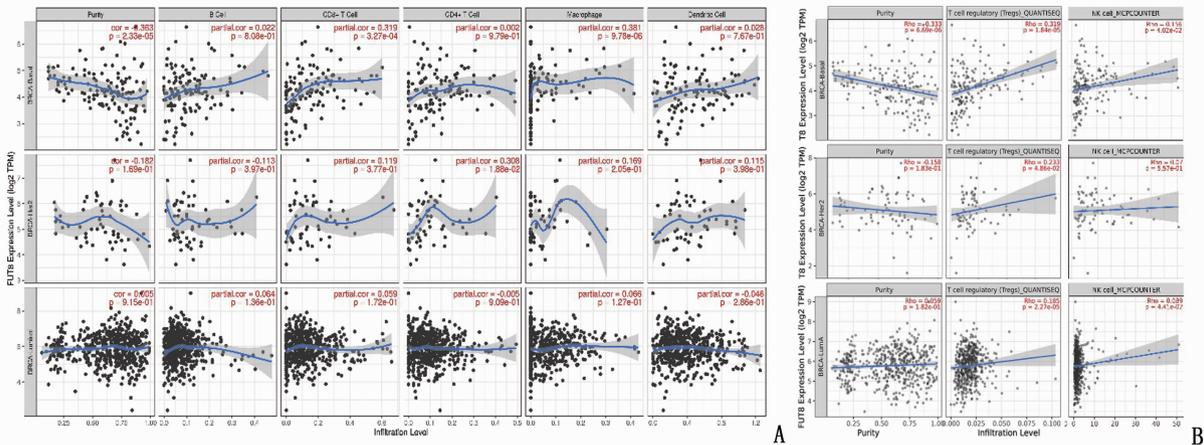
采用 TIMER 和 TIMER2.0 平台的免疫细胞浸润分析模块,在乳腺癌的 3 个内在亚型 (basal 亚型、HER2 + 亚型和 luminal 亚型) 分别探讨了

FUT8 表达与各类免疫细胞 (B 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、巨噬细胞、DC 细胞、Treg 细胞、NK 细胞) 浸润水平的关系,见图 5。在 basal 亚型中, FUT8 的水平与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、Treg 细胞、NK

细胞和巨噬细胞的浸润呈正相关；在 HER2 + 亚型中，FUT8 的水平与 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 Treg 细胞的浸润呈正相关；在 luminal 亚型中，除 Treg 细胞外，FUT8 表达水平与各类免疫细胞浸润无显著相关性 ( $P > 0.05$ )。

由于巨噬细胞在肿瘤进展过程中的特殊作

用,本研究额外在 TIMER2.0 平台上分析了不同亚型乳腺癌中 FUT8 与各个分型巨噬细胞浸润之间的相关性,见图 6。在 basal、HER2、luminal A 3 个亚型中，FUT8 的表达水平与 M2 型巨噬细胞的浸润呈正相关。



A: TIMER 平台相关性分析图; B: TIMER2.0 平台相关性分析图。

图 5 FUT8 与免疫细胞浸润水平的相关性分析

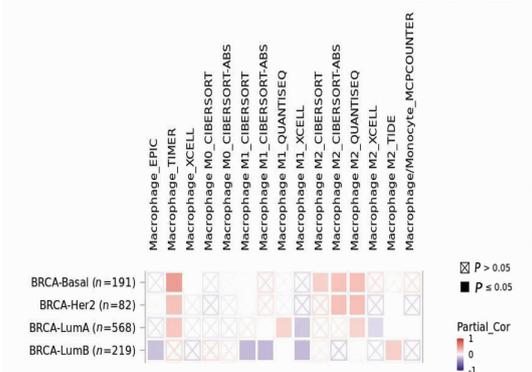
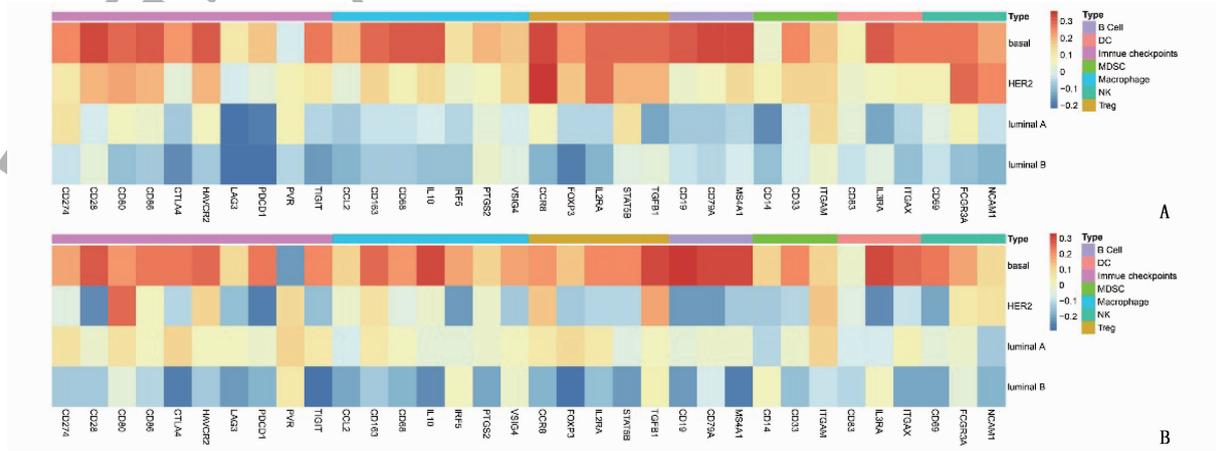


图 6 TIMER2.0 平台中 FUT8

与各个分型巨噬细胞浸润水平的相关性

### 2.4 FUT8 与免疫检查点以及免疫细胞标志物的相关性

本研究通过 TIMER2.0 和 bc-GenExMiner 平台分析了 FUT8 与一些常见的免疫检查点以及免疫细胞 (B 细胞、Treg 细胞、DC 细胞、MDSC 细胞、巨噬细胞) 相关标志物之间的相关性,见图 7。在乳腺癌 basal 亚型和 HER2 亚型中，FUT8 的表达与大多数标志物的表达呈正相关 ( $P < 0.05$ )，在 luminal 亚型中呈负相关 ( $P < 0.05$ ) 或无显著相关性 ( $P > 0.05$ )。



A: TIMER2.0 平台相关性分析图; B: bc-GenExMiner 平台相关性分析图。

图 7 乳腺癌各亚型中 FUT8 表达与标志物的相关性分析

### 3 讨论

乳腺癌是女性最常见肿瘤,发病率高,治疗棘手,且预后不理想。手术、化疗、放射治疗、内分泌治疗等均为乳腺癌的主要治疗方法,但是对于缺少 ER、PR 和 HER2 表达的三阴乳腺癌患者,现有治疗方法不能减缓肿瘤进展,而且也不利于提高患者生活质量。乳腺癌的诊断和治疗策略逐渐成为近年来的研究热点,肿瘤分子标志物检测以及基于标志物的免疫疗法逐渐兴起,对于乳腺癌的诊断和治疗至关重要。

N-连接糖基化是内质网和高尔基体中的对新合成蛋白的修饰过程。N-连接的糖基化过程是由寡糖转移酶在内质网中启动的,在进入内质网腔的新合成的新生蛋白中,寡糖转移酶将多糖醇中的一个 14 糖核心多糖转移到 N-X-T/S 基序的天冬酰胺残基(其中 N 是天冬酰胺, X 是除脯氨酸之外的任何氨基酸, S 是丝氨酸, T 是苏氨酸)。然后,在糖基化蛋白被转移到细胞膜前,其在内质网和高尔基体中修剪并进一步处理核心多糖<sup>[6]</sup>。一旦糖基化失调,蛋白质就被转运到胞浆,并迅速被降解。例如,在恶性肝病的发生和发展过程中, FUT8 的活性显著升高,从而导致某些血清糖蛋白的  $\alpha$ -1, 6-岩藻糖含量升高<sup>[7]</sup>。本研究通过生物信息学工具发现,乳腺癌和正常组织中, FUT8 的表达差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 FUT8 具有作为乳腺癌发生和发展的诊断基因的潜力。

研究<sup>[3]</sup>发现, FUT8 可以在 TGF- $\beta$  诱导的上皮间质转化(EMT)过程中上调,从而增强肿瘤的侵袭和迁移能力。肿瘤的侵袭能力在一定程度上可以预示患者的预后情况,而本研究通过生物信息学工具却发现, FUT8 水平的上调在大多数临床癌症类型中都有利于患者生存和预后,只对 TP53 的突变和 PR 阳性的患者不利,由于 TP53 与肿瘤细胞的增殖有着密切关系,推测 FUT8 和 TP53 的突变存在某种联系,有待于实验进一步验证。

肿瘤细胞和肿瘤免疫微环境(TME)之间的双向交流对正常组织稳态和肿瘤生长都是至关重要的,与肿瘤发生、进展和患者预后密切相关<sup>[8]</sup>。免疫细胞是肿瘤免疫微环境的组分之一,其中肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤发生和进展的重要调节因素。大量研究<sup>[9]</sup>表明, TAMs 在肿瘤进展的多个方面发挥着重要作用。本研究探讨了在乳腺癌中 FUT8 的水平与免疫细胞的浸润关系,结果

发现 M2 型巨噬细胞的浸润与 FUT8 表达水平相关,同时 M2 型巨噬细胞的标志物 CD163 的表达也与 FUT8 呈正相关,说明 FUT8 在乳腺癌中可能参与了由 M2 型巨噬细胞主导的免疫抑制过程。同时,本研究也发现,在乳腺癌 Treg 细胞的浸润也与 FUT8 的表达水平相关。Treg 细胞对不同环境刺激的反应具有复杂调节作用,研究<sup>[10-11]</sup>表明,不同类型的肿瘤中 Treg 细胞的增加对患者总生存率的影响也是不同的,与上文中 FUT8 对于生存和预后的影响结果也有一定的吻合,具体机制有待于进一步研究。

本研究还发现,在 basal 亚型中,各类免疫检查点的表达水平和 FUT8 呈正相关,但是 TIGIT 的配体 PVR(又称 CD155)水平与 FUT8 呈负相关, PVR 在肿瘤组织中过度表达,与肿瘤的侵袭和迁移有密切联系<sup>[12]</sup>。NK 细胞是先天免疫反应的淋巴细胞,其特征是在破坏肿瘤细胞中发挥作用,其激活受到多种因素调控<sup>[13]</sup>。研究<sup>[14]</sup>表明, PVR 和 NK 细胞表面的 TIGIT 结合后会抑制 NK 细胞的功能。basal 亚型中 FUT8 与 NK 细胞浸润和 NK 细胞标志物水平的正相关关系也验证了这一点。

本研究通过生物信息学工具研究了 FUT8 在乳腺癌以及其他肿瘤中的表达情况,以及其与乳腺癌免疫细胞浸润的关系和在不同临床特征下患者的预后情况,最后利用免疫组织化学实验进行初步验证。可见乳腺癌中有 FUT8 的表达;乳腺癌中 FUT8 水平的升高和降低可能预示着更好的预后以及更长的生存时间,而且与患者不同的临床状态有密切关系;与 T 细胞、Treg 细胞、巨噬细胞、NK 细胞等免疫细胞的浸润有一定相关性,说明 FUT8 可能是一个评价预后和免疫细胞浸润水平的标志物。

### 参考文献

- [1] LI J, GAO C, LIU C, *et al.* Four lncRNAs associated with breast cancer prognosis identified by coexpression network analysis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14019 - 14030.
- [2] LI F, ZHAO S, CUI Y, *et al.*  $\alpha$ 1, 6-Fucosyltransferase (FUT8) regulates the cancer-promoting capacity of cancer-associated fibroblasts (CAFs) by modifying EGFR core fucosylation (CF) in non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(3): 816 - 837.
- [3] TU C F, WU M Y, LIN Y C, *et al.* FUT8 promotes breast cancer cell invasiveness by remodeling TGF- $\beta$  receptor core fucosylation[J]. *Breast Cancer Res*, 2017, 19(1): 111.

- [27] BURGOS E S, WILCZEK C, ONIKUBO T, *et al.* Histone H2A and H4 N-terminal tails are positioned by the MEP50 WD repeat protein for efficient methylation by the PRMT5 arginine methyltransferase[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(15): 9674 – 9689.
- [28] STOPA N, KREBS J E, SHECHTER D. The PRMT5 arginine methyltransferase: many roles in development, cancer and beyond[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(11): 2041 – 2059.
- [29] BARBARINO M, CESARI D, BOTTARO M, *et al.* PRMT5 silencing selectively affects MTAP-deleted mesothelioma: In vitro evidence of a novel promising approach[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10): 5565 – 5577.
- [30] 詹康宁, 全旭, 黄张建, 等. 蛋白精氨酸甲基转移酶 5 抑制剂研究进展[J]. *中国药科大学学报*, 2021, 52(3): 371 – 378.
- [31] TAYLOR S A, HOOTON N S, MACARTHUR A M. Quinacrine in the management of malignant pleural effusion[J]. *Br J Surg*, 1977, 64(1): 52 – 53.
- [32] LI X T, JU R J, LI X Y, *et al.* Multifunctional targeting daunorubicin plus quinacrine liposomes, modified by wheat germ agglutinin and tamoxifen, for treating brain glioma and glioma stem cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(15): 6497 – 6511.
- [33] ABDULGHANI J, GOKARE P, GALLANT J N, *et al.* Sorafenib and Quinacrine Target Anti-Apoptotic Protein MCL1: A Poor Prognostic Marker in Anaplastic Thyroid Cancer (ATC) [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(24): 6192 – 6203.
- [34] HUANG C H, LEE Y C, CHEN Y J, *et al.* Quinacrine induces the apoptosis of human leukemia U937 cells through FOXP3/miR-183/β-TTCP/SP1 axis-mediated BAX upregulation[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 334: 35 – 46.
- [35] SOLOMON V R, ALMAYAN D, LEE H. Design, synthesis and characterization of novel quinacrine analogs that preferentially kill cancer over non-cancer cells through the down-regulation of Bcl-2 and up-regulation of Bax and Bad[J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 137: 156 – 166.
- [36] DERMAWAN J K, GUROVA K, PINK J, *et al.* Quinacrine overcomes resistance to erlotinib by inhibiting FACT, NF-κB, and cell-cycle progression in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(9): 2203 – 2214.
- [37] WANG W, GALLANT J N, KATZ S I, *et al.* Quinacrine sensitizes hepatocellular carcinoma cells to TRAIL and chemotherapeutic agents[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(3): 229 – 238.

(本文编辑: 梁琥)

(上接第 81 面)

- [4] LI T, FAN J, WANG B, *et al.* TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108 – e110.
- [5] JÉZÉQUEL P, GOURAUD W, BEN AZZOUC F, *et al.* bc-GenExMiner 4.5: new mining module computes breast cancer differential gene expression analyses[J]. *Database (Oxford)*, 2021, 2021.
- [6] AGRAWAL P, FONTANALS-CIRERA B, SOKOLOVA E, *et al.* A systems biology approach identifies FUT8 as a driver of melanoma metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 804 – 819.
- [7] XIANG T, YANG G, LIU X, *et al.* Alteration of N-glycan expression profile and glycan pattern of glycoproteins in human hepatoma cells after HCV infection[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2017, 1861(5 pt a): 1036 – 1045.
- [8] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423 – 1437.
- [9] NGAMBENJAWONG C, GUSTAFSON H H, PUN S H. Progress in tumor-associated macrophage (TAM)-targeted therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 114: 206 – 221.
- [10] FREY D M, DROESER R A, VIEHL C T, *et al.* High frequency of tumor-infiltrating FOXP3 (+) regulatory T cells predicts improved survival in mismatch repair-proficient colorectal cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(11): 2635 – 2643.
- [11] DE SIMONE M, ARRIGONI A, ROSSETTI G, *et al.* Transcriptional landscape of human tissue lymphocytes unveils uniqueness of tumor-infiltrating T regulatory cells[J]. *Immunity*, 2016, 45(5): 1135 – 1147.
- [12] O'DONNELL J S, MADORE J, LI X Y, *et al.* Tumor intrinsic and extrinsic immune functions of CD155 [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 65: 189 – 196.
- [13] SANCHEZ-CORREA B, VALHONDO I, HASSOUNEH F, *et al.* DNAM-1 and the TIGIT/PVRIG/TACTILE Axis: Novel Immune Checkpoints for Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 877.
- [14] MAHNKE K, ENK A H. TIGIT-CD155 interactions in melanoma: a novel Co-inhibitory pathway with potential for clinical intervention[J]. *J Invest Dermatol*, 2016, 136(1): 9 – 11.

(本文编辑: 周冬梅)