

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.011

论著 · 临床

子宫内膜癌中 NLRC5、NSUN2 表达及临床预后价值分析

郭阳, 张风格, 朱丹, 倪琴

基金项目: 首都卫生发展科研专项项目(首发 2021-2-6125)

作者单位: 101300 北京市顺义妇幼保健院/北京儿童医院顺义妇儿医院妇科

通信作者: 郭阳, E-mail: 15010252289@126.com



【摘要】目的 研究子宫内膜癌(EC)中核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5(NLRC5)、NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2(NSUN2)表达及其与临床病理因素的关系及预后意义。方法 选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月北京市顺义妇幼保健院妇科诊治的 EC 患者 136 例的癌组织及癌旁组织。分别采用免疫组织化学、qPCR 检测 EC 癌组织和癌旁组织中 NLRC5、NSUN2 蛋白和 mRNA 表达;比较不同临床病理参数 EC 患者 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达差异;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析影响 EC 患者预后的因素。结果 与癌旁组织比较,癌组织中 NLRC5 mRNA 和蛋白阳性率降低,NSUN2 mRNA 和蛋白阳性率升高(NLRC5: $t=14.428$, $\chi^2=159.835$, P 均 <0.001 ;NSUN2: $t=31.642$, $\chi^2=143.753$, P 均 <0.001);在 FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 NLRC5 mRNA 表达较低,NSUN2 mRNA 表达较高(NLRC5: $t/P=51.911/<0.001$ 、 $6.777/<0.001$;NSUN2: $t/P=47.251/<0.001$ 、 $16.033/<0.001$);EC 癌组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对预后评估的最佳截断值分别为 2.52、3.83。NLRC5 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 91.67%(22/24)、73.21%(82/112),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=3.402$, $P=0.012$)。NSUN2 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 42.31%(11/26)、84.55%(93/110),差异有统计学意义(Log-Rank $\chi^2=18.910$, $P<0.001$)。FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移、NSUN2 mRNA 高是影响 EC 患者预后的危险因素[$HR(95\%CI)=1.449(1.148\sim1.830)$ 、 $1.442(1.124\sim1.850)$ 、 $1.570(1.145\sim2.152)$],NLRC5 mRNA 高是保护因素[$HR(95\%CI)=0.611(0.462\sim0.807)$]。结论 EC 中 NLRC5 表达降低,NSUN2 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,是评估 EC 预后的可能标志物。

【关键词】 子宫内膜癌;核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5;NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2;预后

【中图分类号】 R737.33

【文献标识码】 A

Analysis of NLRC5 and NSUN2 expression and clinical prognostic value in endometrial cancer Guo Yang, Zhang Fengge, Zhu Dan, Ni Qin. Department of Gynecology, Beijing Shunyi Maternity and Child Health Hospital, Beijing 101300, China

Funding program: Capital Health Development Research Special Project (First Release 2021-2-6125)

Corresponding author: Guo Yang, E-mail: 15010252289@126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between nucleotide binding oligomerization domain like receptor 5 (NLRC5), NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2 (NSUN2) in endometrial cancer (EC) and clinical pathological features and prognosis. **Methods** One hundred and thirty-six EC patients admitted to the Department of Gynecology, Shunyi Maternal and Child Health Hospital of Beijing from February 2016 to February 2019 were selected. Immunohistochemistry and qPCR were used to detect the protein and mRNA expression of NLRC5 and NSUN2 in EC cancer tissues and adjacent tissues. The differential expression of NLRC5 and NSUN2 mRNA in EC patients with different clinical pathological parameters were compared. The value of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in evaluating the prognosis of EC patients analyzed by the receiver operating characteristic curve. Kaplan Meier curves and COX regression analysis were used to investigate the factors affecting the prognosis of EC patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the positivity rates of NLRC5 mRNA and protein were lower in cancer tissues, while the positivity rates of NSUN2 mRNA and protein were higher ($t/\chi^2=14.428, 159.835, 31.642, 143.753, P<0.001$). There were significant differences in NLRC5 and NSUN2 mRNA expression among EC pa-

tients with different FIGO stages and lymph node metastasis. Patients with FIGO stage III and lymph node metastasis EC had lower NLRC5 mRNA expression and higher NSUN2 mRNA expression in cancer tissues (both $P < 0.05$). The optimal cutoff values for prognostic evaluation of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in EC cancer tissues are 2.52 and 3.83, respectively. The 5-year overall survival (OS) of the NLRC5 mRNA high and low group were 91.67% (22/24) and 73.21% (82/112), respectively, with statistically significant differences in the curves (Log Rank $\chi^2 = 3.402$, $P = 0.012$). The 5-year OS of the NSUN2 mRNA high and low group were 42.31% (11/26) and 84.55% (93/110), respectively, with statistically significant differences (Log Rank $\chi^2 = 18.910$, $P < 0.001$). FIGO stage III, lymph node metastasis, high NSUN2 mRNA were risk factors affecting the prognosis of EC patients, while high NLRC5 mRNA was a protective factor [HR (95% CI) = 1.449 (1.148–1.830), 1.442 (1.124–1.850), 1.570 (1.145–2.152), 0.611 (0.462–0.807)]. **Conclusion** The decreased expression of NLRC5 and increased expression of NSUN2 in EC are associated with FIGO staging and lymph node metastasis, and are biomarkers for evaluating the prognosis of EC.

【Key words】 Endometrial cancer; Nucleotide binding oligomerization domain like receptor 5; NOP2/Sun RNA methyltransferase family member 2; Prognosis

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是常见的女性恶性肿瘤,2022 年中国癌症统计数据显示新发 EC 病例 8.45 万例,死亡 1.75 万例^[1]。EC 的治疗包括全面分期手术、化疗等,但仍有部分患者术后可发生肿瘤复发、转移及死亡^[2]。核苷酸结合寡聚化结构域样受体 5 (NLR family CARD domain containing 5, NLRC5) 属于含有半胱天冬酶募集结构域的 NLR 家族成员,能负调控 I 型干扰素信号通路,发挥抗病毒免疫效应^[3]。研究表明,肺癌、肝癌等恶性肿瘤中 NLRC5 低表达,能促进肿瘤细胞免疫逃逸,是潜在的肿瘤免疫治疗靶点^[4-5]。NOP2/Sun RNA 甲基转移酶家族成员 2 (NOP2/Sun RNA methyltransferase 2, NSUN2) 是一种甲基转移酶,能够催化 tRNA 前体的第 34 位胞嘧啶甲基化为 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C),促进 mRNA 密码子配对和翻译过程^[6]。研究表明,结直肠癌中 NSUN2 表达上调,可诱导 SKI 样原癌基因 mRNA 的 m5C 修饰并稳定其 mRNA,促进癌细胞的恶性增殖及转移^[7]。目前 EC 中 NLRC5、NSUN2 的表达及临床意义尚不明确。本研究旨在分析 EC 中 NLRC5、NSUN2 表达的临床预后意义,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 2 月—2019 年 2 月北京市顺义妇幼保健院妇科诊治的 EC 患者 136 例的癌组织及癌旁组织,年龄 33~78 (63.43±9.21) 岁;病程 2~21 (8.12±2.03) 年,均无明显诱因及 EC 家族遗传史;并发高血压 32 例,糖尿病 21 例;肿瘤浸润深度:<1/2 肌层 48 例,≥1/2 肌层 88 例;参考国际妇产科联盟 FIGO 分期系统进行肿瘤分期:I 期 54 例,II 期 42 例,III 期 40 例;肿瘤分化程度:高分化 44 例,中分化 52 例,低分化 40 例;脉管侵犯 41 例;淋巴结转移 33 例。本研究经医院伦理委员会审核通过(2016-01-4),患者

或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:①患者入院后均行全子宫切除术,术后病理确诊为 EC;②术前无新辅助放化疗等;③随访资料完整。(2) 排除标准:①EC 已出现远处器官转移;②非原发性 EC;③合并其他恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 NLRC5、NSUN2 蛋白检测:将保存的 EC 癌和癌旁组织石蜡块切片,65℃烤片 1 h。免疫组化 SP 法试剂盒购自福州迈新生物技术公司,货号 KIT-0105M。于二甲苯 I、II 中浸泡脱蜡,依次于 100%、100%、95%、85%、75% 乙醇浸泡各 5 min;抗原修复缓冲液 100℃ 10 min,3% H₂O₂ 阻断 10 min,用一抗(兔抗人 NLRC5 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,型号 ab105411,稀释比 1:100;兔抗人 NSUN2 单克隆抗体购自美国 Abcam 公司,货号 ab259941,稀释比 1:100)溶液 4℃孵育过夜,DAB 显色,苏木素复染,梯度酒精脱水、二甲苯透明,中性树胶封片。依据光镜观察结果(光学显微镜购自日本奥林巴斯有限公司,型号 BPX-82),在高倍镜下每张切片随机观察 5 个视野。染色强度评为 0 分(无染色),1 分(浅黄色),2 分(棕黄色),3 分(褐色)。阳性细胞百分比评为:0 分(<10%),1 分(10%~25%),2 分(26%~50%),3 分(>50%)。两项乘积≥2 分为阳性,<2 分为阴性。

1.3.2 NLRC5、NSUN2 mRNA 检测:留取术中获得的癌和癌旁组织各约 50 mg,组织研磨后,离心留取上清,采用 Trizol 提取总 RNA,OD160/OD280=1.8~2.1,将总 RNA 反转录为 cDNA,进行 qPCR 反应。引物由上海生工公司设计合成。PowerTrack SYBR Green Master Mix 试剂盒购自美国赛默飞公司,货号 A46111。qPCR 仪器购自美国 ABI 公司,型号 ABI7500。总体

系:SYBR Green Master Mix 10 μ l,上下游引物分别 0.5 μ l,cDNA 1 μ l,双蒸水 8 μ l。程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,72 $^{\circ}$ C 15 s,共 40 个循环。引物序列:NLRC5 上游 5'-GCTCGGCAACAAGAACCTGT-3',下游 5'-GGTCCAAGGTCTCGTTCCT-3';NSUN2 上游 5'-AACGAGACCTTGGACCCTGAA-3',下游 5'-GCTGGTGAACCCATCATCATAG-3';GAPDH 上游 5'-ACAGCATCCTTAGACACTCCG-3',下游 5'-CCCTCCCAAAGCAGCGT-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法表示 NLRC5、NSUN2 mRNA 的相对表达量。

1.3.3 随访:以门诊、电话方式随访,采用查体、影像学检查等进行随访。记录 EC 患者术后生存情况,死亡时间、死亡原因。随访终点为发生 EC 相关死亡或到达随访截止日期(2024 年 3 月 1 日)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;受试者工作特征(ROC)曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 对 EC 预后的评估价值;Kaplan-Meier 曲线和多因素 Cox 回归模型分析影响 EC 预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 组织中 NLRC5、NSUN2 蛋白比较 NLRC5 蛋白位于癌旁组织的细胞浆,NSUN2 蛋白位于癌组织的细胞核。癌组织中 NLRC5 阳性率低于癌旁组织[25.00%(34/136) vs. 92.65%(126/136)],癌组织中 NSUN2 阳性率高于癌旁组织[79.41%(108/136) vs. 7.35%(10/

136)],差异均有统计学意义($\chi^2=159.835、143.753,P$ 均 <0.001),见图 1。

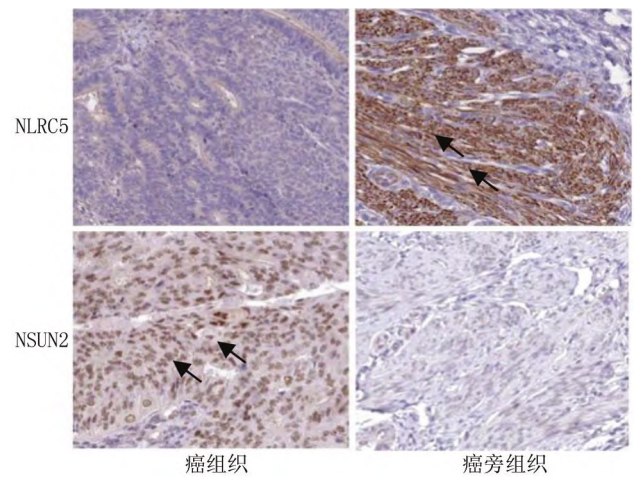


图 1 组织 NLRC5、NSUN2 蛋白比较(免疫组化,×200)
Fig.1 Expression of NLRC5 and NSUN2 proteins in tissues (immunohistochemistry, × 200)

2.2 组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达 EC 癌组织中 NLRC5 mRNA 表达为 (2.45 ± 0.63) ,低于癌旁组织 (3.85 ± 0.94) ($t=14.428,P<0.001$)。EC 癌组织中 NSUN2 mRNA 为 (3.11 ± 0.73) ,高于癌旁组织 (1.07 ± 0.18) ($t=31.642,P<0.001$)。

2.3 NLRC5、NSUN2 mRNA 在不同 EC 临床病理中的差异比较 在 FIGO 分期Ⅲ期、淋巴结转移 EC 患者中癌组织 NLRC5 mRNA 表达较低,NSUN2 mRNA 表达较高(P 均 <0.01),见表 1。

表 1 NLRC5、NSUN2 mRNA 在不同 EC 临床病理中的差异比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of differences in NLRC5 and NSUN2 mRNA in clinical pathology of different ECs

项 目	例数	NLRC5 mRNA	t/F 值	P 值	NSUN2 mRNA	t/F 值	P 值
年龄(岁)							
<60	59	2.52±0.60	1.093	0.276	3.02±0.70	1.269	0.207
≥60	77	2.40±0.66			3.18±0.75		
浸润深度							
<1/2 肌层	48	2.52±0.59	0.953	0.342	3.00±0.71	1.275	0.204
≥1/2 肌层	88	2.41±0.67			3.17±0.76		
脉管侵犯							
有	41	2.39±0.68	0.823	0.412	3.20±0.79	0.965	0.337
无	95	2.48±0.54			3.07±0.69		
肿瘤分化程度							
高分化	44	2.49±0.61	0.262	0.771	3.05±0.68	0.402	0.670
中分化	52	2.46±0.64			3.10±0.72		
低分化	40	2.39±0.70			3.19±0.77		
FIGO 分期							
I 期	54	3.06±0.57	51.911	<0.001	2.52±0.68	47.251	<0.001
II 期	42	2.32±0.61			3.05±0.71		
III 期	40	1.76±0.69			3.97±0.77		
淋巴结转移							
无	103	2.65±0.59	6.777	<0.001	2.56±0.68	16.033	<0.001
有	33	1.83±0.65			4.83±0.79		

2.4 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估价值及分组 EC 患者随访过程中,死亡 32 例,5 年总生存率为 76.47% (104/136)。绘制 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估的 AUC 分别为 0.826、0.851,差异无统计学意义 ($Z = 2.541, P = 0.213$); EC 癌组织中 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对预后评估的最佳截断值分别为 2.52、3.83,分为 NLRC5 mRNA 高表达组 (≥ 2.52 , 24 例) 和低表达组 (< 2.52 , 112 例), NSUN2 mRNA 高表达组 (≥ 3.79 , 26 例) 和低表达组 (< 3.79 , 110 例),见表 2、图 2。

表 2 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的评估价值

Tab.2 The prognostic value of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression in EC patients

指 标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
NLRC5 mRNA	2.52	0.826	0.767~0.858	0.758	0.783	0.551
NSUN2 mRNA	3.83	0.851	0.810~0.898	0.812	0.795	0.607

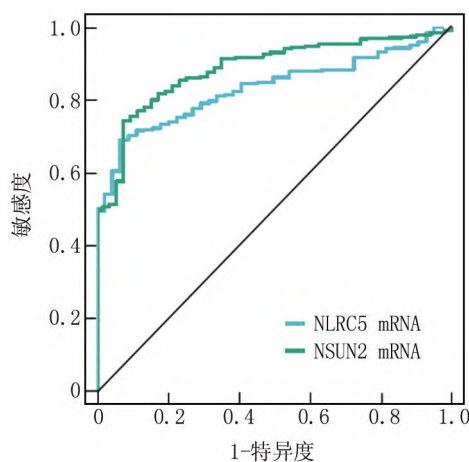


图 2 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后评估的 ROC 曲线分析

Fig.2 ROC curve analysis of NLRC5 and NSUN2 mRNA expression for prognostic evaluation of EC patients

2.5 NLRC5、NSUN2 mRNA 表达对 EC 患者预后的影响 NLRC5 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 91.67% (22/24)、73.21% (82/112), 差异有统计学意义 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 3.402, P = 0.012$)。NSUN2 mRNA 高表达组与低表达组 5 年总生存率分别为 42.31% (11/26)、84.55% (93/110), 差异有统计学意义 ($\text{Log-Rank } \chi^2 = 18.910, P < 0.001$), 见图 3。

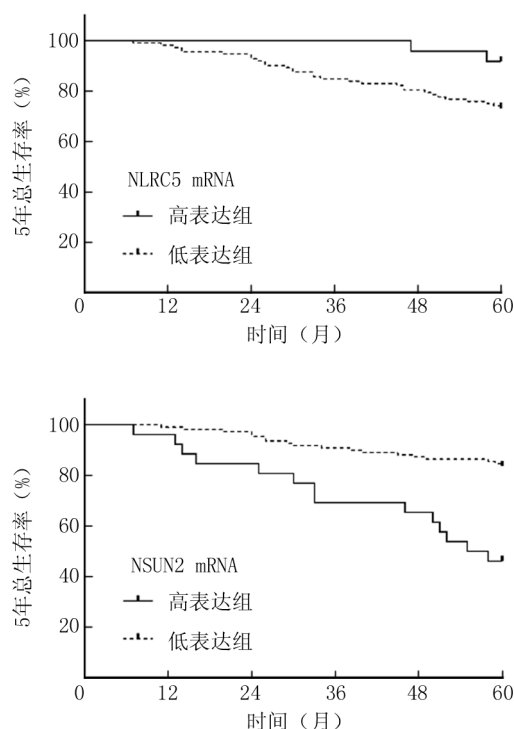


图 3 Kaplan-Meier 曲线分析 NLRC5、NSUN2 mRNA 对 EC 患者预后的影响

Fig.3 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of NLRC5 and NSUN2 mRNA on the prognosis of EC patients

2.6 多因素 Cox 风险比例回归分析 EC 预后影响因素

以 EC 预后死亡为因变量(赋值:是“1”;否“0”),以 FIGO 分期、淋巴结转移、NLRC5 mRNA 和 NSUN2 mRNA 为自变量进行多因素 Cox 风险比例回归分析,结果显示:FIGO 分期 III 期、淋巴结转移、NSUN2 mRNA 高是影响 EC 患者预后的危险因素, NLRC5 mRNA 高是保护因素 (P 均 < 0.001), 见表 3。

表 3 多因素 Cox 风险比例回归分析 EC 预后影响因素

Tab.3 Multivariate Cox proportional hazards regression analysis of prognostic factors in EC

因 素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
FIGO 分期 III 期	0.371	0.119	9.720	< 0.001	1.449	1.148~1.830
淋巴结转移	0.366	0.127	8.305	< 0.001	1.442	1.124~1.850
NLRC5 mRNA 高	-0.493	0.142	12.054	< 0.001	0.611	0.462~0.807
NSUN2 mRNA 高	0.451	0.161	7.847	< 0.001	1.570	1.145~2.152

3 讨 论

EC 是仅次于宫颈癌的第二大女性生殖系统恶性肿瘤。近年来,我国 EC 的发病率呈现上升趋势,粗发病率达 9.57/10 万^[8]。EC 的发病机制及预后影响因素尚未完全阐明,亟待发现新的 EC 预后评估标志物。

EC 的预后评估因素包括组织学分级、FIGO 分期等,但 EC 具有高度异质性,仍然难以准确评估患者预后。近年来微卫星不稳定性、肿瘤干细胞及参与细胞周期调控、凋亡、血管生成的生物标志物已被证实与 EC 不良预后相关^[2]。研究 EC 预后的肿瘤标志物,有利于指导临床治疗及随访。

NLR5 属于核苷酸结合寡聚化样受体家族的成员,作为 HLA I 类基因转录的反式激活因子,广泛参加机体的炎性反应和免疫反应,是先天性和适应性免疫重要的调节因子^[9]。研究表明,NLR5 在肾癌、肝癌中均表达下调,其能够通过增强 YY1 转录因子的致癌作用,促进癌细胞的恶性增殖^[10]。本研究中,EC 癌组织中 NLR5 mRNA 和蛋白表达阳性率均低于癌旁组织,与既往学者研究结果一致^[11],但该研究中 NLR5 表达阳性率稍高于本研究中的报道结果,其原因可能与纳入研究的 EC 患者以低分期为主有关。分析其原因,肿瘤中蛋白精氨酸甲基转移酶 5 的表达升高能够抑制 NLR5 基因的转录,继而抑制细胞中 DNA 诱导的干扰素- γ 和趋化因子的表达,抑制抗肿瘤免疫能力,促进肿瘤免疫逃逸^[12]。本研究中,FIGO 分期 III 期、淋巴结转移 EC 患者癌组织 NLR5 mRNA 表达降低,提示 NLR5 的表达降低促进 EC 的恶性进展。分析其机制,EC 癌组织中 NLR5 的表达能够抑制癌细胞中程序性死亡因子配体 1 的表达,IPPK 等基因的突变导致 NLR5 的表达缺失,引起程序性死亡因子配体 1 的异常高表达,抑制肿瘤杀伤 T 淋巴细胞的免疫浸润,导致肿瘤免疫逃逸及肿瘤恶性进展^[11]。此外,体外实验中,过表达 EC 细胞中 NLR5 的表达后,能够上调干扰素- β 的表达,促进共培养系统中 CD8⁺T 淋巴细胞的增殖,诱导 EC 癌细胞的凋亡,抑制 EC 癌细胞的增殖和迁移,在动物体内也证实,NLR5 过表达增加肿瘤微环境中 CD8⁺T 细胞的浸润比例,抑制 EC 癌细胞的转移^[13]。本研究中,NLR5 高表达是影响 EC 预后的保护因素,与既往学者的研究结果相似^[4],NLR5 作为肿瘤抗原提呈的关键分子,其表达水平有助于反映机体抗肿瘤免疫的能力,通过检测癌组织中 NLR5 的表达有助于评估 EC 患者的预后。有学者在 EC 中发现,EC 癌组织中 NLR5 表达的缺失不仅导致肿瘤免疫逃避,还能够增强癌细胞对免疫治疗的耐药性形成,导致患者不良预后。研究表明,EC 中 NLR5 的表达下调能够促进自噬蛋白 MAP1LC3/LC3 的表达,抑制 NLR5 介导的 MHC-I 基因表达及抗原呈递过程,增强自噬介导的免疫逃避及免疫耐药性形成^[14]。

NSUN2 是一种主要的 RNA 甲基转移酶,可以将 S-腺苷甲硫氨酸作为甲基供体生成 5-甲基胞嘧啶,在 RNA 转录后修饰水平调控蛋白的表达,在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[15]。研究表明,卵巢癌、肾癌中 NSUN2 表达上调,其能够激活 Hedgehog 信号通路,促进肿瘤的恶性增殖及转移^[16-17]。本研究中,EC 中 NSUN2 mRNA 和蛋白表达上调,与既往学者报道的结果一致,但该研究未能在较大样本量基础上对 EC 癌组织中 NSUN2 的表达进行验证,结果可能存在一定的偏倚^[18]。本研究同时在 mRNA 和蛋白表达水平证实 EC 癌组织中 NSUN2 表达升高,其原因与组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A 的表达调控有关。研究表明,EC 中组蛋白赖氨酸去甲基化酶 5A 能够增强 EC 癌细胞中 NSUN2 启动子区域 H3K4me3 的表观遗传学修饰,显著上调 NSUN2 的表达^[18]。此外,NSUN2 还能够促进 EC 癌细胞中胱氨酸/谷氨酸逆向转运蛋白溶质载体家族 7 成员 11 mRNA 的 m5C 修饰并增加其蛋白表达水平,以及促进 EC 癌细胞的脂质过氧化及铁死亡的发生^[18]。本研究中,NSUN2 mRNA 在 FIGO 分期 III 期、淋巴结转移的 EC 癌组织中表达升高。分析其机制,NSUN2 作为一种致癌基因,其能够与小泛素样修饰子相互作用,以 m5C 的形式激活磷脂酰肌醇-3 激酶调节亚基 1 信号通路,促进癌细胞的恶性增殖、迁移和侵袭^[19]。此外,胰腺癌中 NSUN2 还能促进 T 细胞淋巴瘤侵袭转移因子 2 mRNA 的 5-甲基胞嘧啶修饰,转录激活 T 细胞淋巴瘤侵袭转移因子 2,促进癌细胞上皮间质转化,增加肿瘤的侵袭和转移能力^[20]。本研究中,NSUN2 高表达是影响 EC 预后的危险因素,表明 NSUN2 的表达有助于评估 EC 患者的预后。其原因可能是 NSUN2 的表达能够降低术后辅助治疗的效果,导致患者不良生存预后。研究表明,NSUN2 的过表达能够通过促进 YBX1 的 m5C 修饰,上调巯基氧化酶-1 的表达,增强表皮生长因子受体突变型肺癌细胞对吉非替尼治疗的耐药性,增加肿瘤术后复发的风险^[21]。此外,NSUN2 还能与葡萄糖结合,促进 TREX2 mRNA 的 m5C 甲基化修饰,抑制细胞质 dsDNA 的积累和 cGAS/STING 通路的激活,抑制癌细胞凋亡和 CD8⁺T 细胞浸润,促进肿瘤发生和抗 PD-L1 免疫检查点治疗耐药性的形成,导致不良预后^[22-23]。

4 结 论

综上所述,EC 中 NLR5 mRNA 表达降低,NSUN2 mRNA 表达升高,与 FIGO 分期、淋巴结转移相关,是评估 EC 预后的标志物。临床医生可参考 EC 癌组织中 NLR5、NSUN2 mRNA 的表达水平评估患者的临床

预后,对于不良预后的高危 EC 患者积极进行治疗和随访,以改善 EC 患者的临床预后。本研究也存在一定的局限,本研究样本量较小,受试者的自身情况等因素会使研究可能存在一定的偏倚,未来将设计前瞻性多中心临床研究,进一步探索 NLRC5、NSUN2 的临床意义。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

郭阳:实施研究过程,数据收集,分析整理,进行文献调研与整理,论文撰写;张风格、朱丹:提出研究方向、研究思路,研究选题;倪琴:设计研究方案、研究流程

参考文献

- [1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022,135(5):584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.
- [2] Crosbie EJ, Kitson SJ, Mcalpine JN, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399 (10333): 1412-1428. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3.
- [3] Meng XY. NLRC5 germline variants as potential pharmacogenomic markers for immune checkpoint inhibitors [J]. J Immunother Cancer, 2023, 11 (6): 7255-7261. DOI: 10.1136/jitc-2023-007255.
- [4] Cho SX, Vijayan S, Yoo JS, et al. MHC class I transactivator NLRC5 in host immunity, cancer and beyond[J]. Immunology, 2021, 162(3):252-261. DOI: 10.1111/imm.13235.
- [5] Shukla A, Cloutier M, Appiya SM, et al. The MHC class-I transactivator NLRC5: Implications to cancer immunology and potential applications to cancer immunotherapy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1964-1977. DOI: 10.3390/ijms22041964.
- [6] Fang T, Sun S, Zhao B, et al. NLRC5 modulates phenotypic transition and inflammation of human venous smooth muscle cells by activating Wnt/beta-catenin pathway via TLR4 in varicose veins[J]. Microvasc Res, 2022, 143 (8): 1044-1055. DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104405.
- [7] Zou S, Huang Y, Yang Z, et al. NSUN2 promotes colorectal cancer progression by enhancing SKIL mRNA stabilization[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(3):1621-1633. DOI: 10.1002/ctm2.1621.
- [8] 赵湘铃, 段朝晖, 张敏, 等. 中国子宫内膜癌疾病负担状况及流行趋势预测[J]. 中国慢性病预防与控制, 2023, 31(8): 568-573. DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2023.08.002.
- [9] Sundaram B, Pangian N, Kim HJ, et al. NLRC5 senses NAD(+) depletion, forming a PANoptosome and driving PANoptosis and inflammation[J]. Cell, 2024, 187(15):4061-4077. DOI: 10.1016/j.cell.2024.05.034.
- [10] Tang F, Xu Y, Zhao B. NLRC5: New cancer buster[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47 (3): 2265-2277. DOI: 10.1007/s11033-020-05253-5.
- [11] Zhu SD, Zhang J, Liu XJ, et al. NLRC5 might promote endometrial cancer progression by inducing PD-L1 expression [J]. Technol Cancer Res Treat, 2022, 21 (8): 2081-2896. DOI: 10.1177/15330338221112742.
- [12] Kim H, Kim H, Feng Y, et al. PRMT5 control of cGAS/STING and NLRC5 pathways defines melanoma response to antitumor immunity [J]. Sci Transl Med, 2020, 12(551):5683-5697. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5683.
- [13] Zhang J, Guo B, Chen JH, et al. NLRC5 potentiates anti-tumor CD8(+) T cells responses by activating interferon-beta in endometrial cancer[J]. Transl Oncol, 2023, 36(8):1017-1032. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101742.
- [14] Zhan L, Zhang J, Wei B, et al. Selective autophagy of NLRC5 promotes immune evasion of endometrial cancer[J]. Autophagy, 2022, 18(4):942-943. DOI: 10.1080/15548627.2022.2037119.
- [15] Yang X, Yang Y, Sun BF, et al. 5-methylcytosine promotes mRNA export - NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m(5)C reader[J]. Cell Res, 2017, 27 (5): 606-625. DOI: 10.1038/cr.2017.55.
- [16] 何婉珊, 洪小山, 陈冠桥, 等. 基于转录组测序技术筛选 NSUN2 在卵巢癌细胞的基因差异表达[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(9):1079-1085. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.09.003.
- [17] 连佳, 曹娜, 崔旭峰. NSUN2 对肾癌细胞癌患者预后的影响及潜在机制探讨[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(15):2524-2528. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.15.002.
- [18] Chen SJ, Zhang J, Zhou T, et al. Epigenetically upregulated NSUN2 confers ferroptosis resistance in endometrial cancer via m(5)C modification of SLC7A11 mRNA[J]. Redox Biol, 2024, 69(9):1029-1035. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102975.
- [19] Hu Y, Chen C, Tong X, et al. NSUN2 modified by SUMO-2/3 promotes gastric cancer progression and regulates mRNA m5C methylation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(9):842-856. DOI: 10.1038/s41419-021-04127-3.
- [20] Zhang G, Liu L, Li J, et al. NSUN2 stimulates tumor progression via enhancing TIAM2 mRNA stability in pancreatic cancer[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1):219-227. DOI: 10.1038/s41420-023-01521-y.
- [21] Wang Y, Wei J, Feng L, et al. Aberrant m5C hypermethylation mediates intrinsic resistance to gefitinib through NSUN2/YBX1/QSOX1 axis in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1):81-88. DOI: 10.1186/s12943-023-01780-4.
- [22] 刘艳红, 李虎, 杨翔, 等. 子宫内膜癌组织 LncRNACARLo-5、CDK2、CDKN1A 表达及临床意义[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(11):1100-1105. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.11.005.
- [23] Chen T, Xu ZG, Luo J, et al. NSUN2 is a glucose sensor suppressing cGAS/STING to maintain tumorigenesis and immunotherapy resistance[J]. Cell Metab, 2023, 35(10):1782-1798. DOI: 10.1016/j.cmet.2023.07.009.

(收稿日期:2024-12-11)