



电子、语音版

·论著·

黏附 G 蛋白偶联受体 L3 在脑胶质瘤中的表达及预后分析

王曼霞^{1,3}, 许日臻^{2,3}, 胡远军³, 奚少彦³, 于燕姣³, 陈芙蓉³, 陈忠平³, 张泽舜², 王静³, 冯冰虹¹

1. 广东药科大学药学院, 广东 广州 510000

2. 广东省中医院珠海医院脑病外科, 广东 珠海 519000

3. 中山大学肿瘤防治中心神经外科, 广东 广州 510060

摘要:目的 探讨黏附 G 蛋白偶联受体 L3(ADGRL3)在胶质瘤中的表达及与患者预后的关系。方法 通过生物信息学数据库和分析工具,首先分析 ADGRL3 在泛癌中的表达,进而分析 ADGRL3 在不同级别胶质瘤中的表达水平,比较 ADGRL3 在不同病理特征的胶质瘤间表达差异,并探讨其与胶质瘤患者预后的关系;随后采用 DAVID 数据库对 STRING 和 GeneMANIA 数据库筛选的相互作用基因与蛋白进行 GO 富集分析;最后采用 TIMER 数据库,对 ADGRL3 进行免疫浸润分析。结果 ADGRL3 在多种肿瘤中高表达,且在脑低级别胶质瘤与胶质母细胞瘤的表达水平高于其他肿瘤,其表达水平随着脑胶质瘤级别的升高而降低。ADGRL3 的表达水平与多个临床病理指标相关。在脑低级别胶质瘤中,高表达 ADGRL3 的患者比低表达的患者预后好($P < 0.05$)。然而,在胶质母细胞瘤中 ADGRL3 的表达水平高低与患者预后没有相关性($P > 0.05$)。STRING、GeneMANIA、DAVID 数据库分析发现 ADGRL3 的互作基因与蛋白富集于信号转导、蛋白质异源二聚体活化、神经元投射等过程。在脑肿瘤中 ADGRL3 与 CD8⁺ T 细胞浸润相关。结论 ADGRL3 能够影响胶质瘤的发生、发展和预后,可以作为胶质瘤患者预后的生物标志物。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(5): 75–82]

关键词:胶质瘤;黏附 G 蛋白偶联受体 L3;预后;生物信息学

中图分类号:R739.41

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.05.010

Expression of adhesion G protein-coupled receptor L3 in glioma and its prognostic significance

WANG Manxia^{1,3}, XU Rizhen^{2,3}, HU Yuanjun³, XI Shaoyan³, YU Yanjiao³, CHEN Furong³, CHEN Zhongping³, ZHANG Zeshun², WANG Jing³, FENG Binghong¹

1. School of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510000, China

2. Department of Neurosurgery, Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhuhai, Guangdong 519000, China

3. Department of Neurosurgery/Neuro-oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou, Guangdong 510060, China

Corresponding author: FENG Binghong, Email: fengbh2010@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the expression of adhesion G protein-coupled receptor L3 (ADGRL3) in glioma and its association with the prognosis of glioma patients. **Methods** Bioinformatics database and tools were used to analyze the expression of ADGRL3 in pan-cancer and compare the level of ADGRL3 between different grades of glioma and between glioma patients with different pathological features, and the association of ADGRL3 with the prognosis of glioma patients was analyzed. DAVID database was used to perform gene ontology enrichment analysis of the interacting genes and

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82073109)。

收稿日期:2024-06-05;修回日期:2024-08-02

作者简介:王曼霞(1996—),女,研究助理,硕士,主要从事肿瘤学研究。Email:843211672@qq.com。

通信作者:冯冰虹,Email:fengbh2010@163.com。

proteins identified by SRTING and GeneMANIA databases. Finally TIMER database was used to perform immune infiltration analysis of ADGRL3. **Results** ADGRL3 was highly expressed in various tumors, with a significantly higher expression level in low-grade glioma and glioblastoma compared with other tumors, and its expression level decreased with the increase in the grade of glioma. The expression of ADGRL3 was correlated with multiple clinicopathological parameters. As for low-grade glioma, the patients with high ADGRL3 expression had a better prognosis than those with low expression ($P < 0.05$); however in glioblastoma, the expression level of ADGRL3 was not significantly associated with the prognosis of patients ($P > 0.05$). The analysis of SRTING, GeneMANIA, and DAVID databases showed that the interacting genes and proteins of ADGRL3 were mainly enriched in the processes such as signal transduction, protein homodimerization activity, and neuron projection. ADGRL3 was associated with the infiltration of CD8⁺ T cells in brain tumor. **Conclusion** ADGRL3 can affect the development, progression, and prognosis of glioma and may be used as a biomarker for the prognosis of glioma patients. [Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(5): 75–82]

Keywords: glioma; adhesion G protein-coupled receptor L3; prognosis; bioinformatics

脑胶质瘤是中枢神经系统常见的原发性肿瘤。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)根据肿瘤细胞的恶性程度将其分为1~4级,其中4级的胶质母细胞瘤(Glioblastoma, GBM)是最常见、恶性程度最高的脑肿瘤^[1]。在2021年版WHO中枢神经系统肿瘤分类中,纳入了更多分子标志物,使得神经系统肿瘤的诊断和治疗具备更具体的判断指标^[2]。这提示发现和探索更多的分子标志物,有助于完善中枢神经系统肿瘤的诊断标准和预后生物标志物。

黏附G蛋白偶联受体L3(adhesion G protein-coupled receptor L3, ADGRL3),又称为LatroPhilin-3, LPHN3,是一种黏附性G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors, GPCR),属于七次跨膜蛋白^[3]。ADGRL3通过其细胞外的嗅质蛋白结构域(Olfactomedin, OLF)与多亮氨酸纤维连接蛋白样跨膜蛋白3(fibronectin leucine rich transmembrane protein 3, FLRT3)相互作用,在大脑区域突触中形成跨突触复合体,是调节学习、记忆、注意力和行为的关键神经回路^[4]。G蛋白及其偶联受体的异常表达和活性通常与肿瘤发生相关。深度测序研究显示,4.2%肿瘤携带GPCRs家族GNAS编码G α_s 蛋白(刺激性G α 亚基)的激活突变,约66%眼部黑色素瘤和6%皮肤黑色素瘤中分别存在GPCRs家族G α_q 的致癌激活突变。此外,近20%人类肿瘤中含有GPCRs突变。这些研究表明,G蛋白、GPCRs及其相关信号通路为癌症的预防和治疗提供了新的治疗靶点^[5]。

本研究旨在分析癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和中国胶质瘤基因组图谱(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA)数据库中ADGRL3的表达及其临床意义,探讨ADGRL3作为新治疗靶点的潜力,为胶质瘤的诊断、治疗和预后评估提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 标本来源

胶质瘤组织芯片来源于中山大学附属肿瘤医院收集

到的389例不同级别胶质瘤患者。所有患者均知情并签署了关于将其生物样本和临床信息用于研究目的的知情同意书。本研究获得了中山大学附属肿瘤医院医学伦理委员会的批准(伦理批准号:GZR2020-327)。

1.2 材料

通用型试剂盒(小鼠/兔聚合物法检测系统)(中国北京,中杉金桥)、乙二胺四乙酸(EDTA)抗原修复液(pH 8.0)(中国北京,中杉金桥)、DAB显色试剂盒(中国北京,中杉金桥)、ADGRL3抗体(中国上海,Abcam)。

1.3 研究方法

1.3.1 数据库数据下载 在Xena(<https://xena.ucsc.edu>)平台上下载TCGA数据库中GBM及脑低级别胶质瘤(low grade glioma, LGG)患者的转录组数据以及临床信息。在CGGA(<http://www.cgga.org.cn/>)平台上下载CGGA数据库中GBM及LGG患者的转录组数据以及临床信息。

1.3.2 Human Protein Atlas数据库 人类蛋白质图谱(Human Protein Atlas, HPA)数据库(<https://www.proteinatlas.org>)是用于分析蛋白质在多种人类正常组织、肿瘤组织、细胞系和血液细胞内的分布和表达情况。筛选条件为:蛋白名称输入“ADGRL3”,选择“TISSUE”。

1.3.3 GEPIA数据库分析 GEPIA(<http://gepia2.cancer-pku.cn/>)是基于TCGA和基因型-组织表达(Genotype-Tissue Expression, GTEx)数据库而得到的数据库^[6]。首先,选择联合使用TCGA和GTEx数据,用以分析验证ADGRL3在泛癌中的表达。泛癌分析筛选条件为:①Expression Analysis: General; ②Gene: ADGRL3; ③Lookup this gene in: NCBI。

1.3.4 STRING数据库分析 本研究通过使用STRING数据库分析ADGRL3的蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)。筛选条件为:蛋白名称输入“ADGRL3”,物种类型选择“Homo sapiens”,置信度选择“Medium 0.400”,相互作用最大数选择10。

1.3.5 GeneMANIA数据库 通过GeneMANIA数据库分

析 ADGRL3 的互作基因。筛选条件为:基因名称输入“ADGRL3”,物种类型选择“Homo sapiens”。

1.3.6 TIMER 数据库 TIMER 数据库(<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>)分析不同癌症类型中6种免疫细胞的浸润水平。筛选条件为:① Gene; ② Gene Symbol: ADGRL3; ③ Cancer Types: GBM+LGG; ④ Immune Infiltrates: B Cell, CD8⁺T Cell, CD4⁺T Cell, Macrophage, Neutrophil, Dendritic Cell。

TIMER2.0 数据库(<http://timer.cistrome.org/>)将TCGA所有癌症数据基于常见的几种免疫浸润算法(CIBERSORT、CIBERSORT-ABS、EPIC、MCPCOUNTER、QUANTISEQ、TIMER 与 XCELL)都进行了运算。筛选条件为:① Immune Association; ② Gene; ③ Gene Expression; ④ Immune Infiltrates。

1.3.7 免疫组织化学 采用我们以前方法制备好的胶质瘤组织芯片^[7],依次将组织芯片切片放入二甲苯-二甲苯-100%酒精-100%酒精-95%酒精-90%酒精-80%酒精-70%酒精,脱蜡后在清水中冲洗2 min,加入3%过氧化氢(H₂O₂)浸泡10 min,去除内源性过氧化氢酶,随后在清水中洗2次,再加入EDTA抗原修复液,放入微波炉中大火蒸煮10 min,冷却至室温,将载玻片置于磷酸缓冲盐溶液(PBS)中5 min,洗3次。随后滴加山羊血清,室温孵育30 min。甩去山羊血清,滴加ADGRL3抗体(1:50稀释),4℃冰箱孵育过夜。放入磷酸盐吐温缓冲液(PBST)中洗3次,每次5 min,滴加鼠兔混合二抗,室温孵育30 min。放入PBST中洗3次,每次5 min,加上DAB显色剂。显色后于清水冲洗10 min后,滴加苏木素染液,将组织芯片于清水中返蓝后,依次将载玻片放入70%酒精-80%酒

精-90%酒精-95%酒精-100%酒精-100%酒精-二甲苯-二甲苯。晾干后用中性树胶封片,封好片子后置于通风柜中晾干。

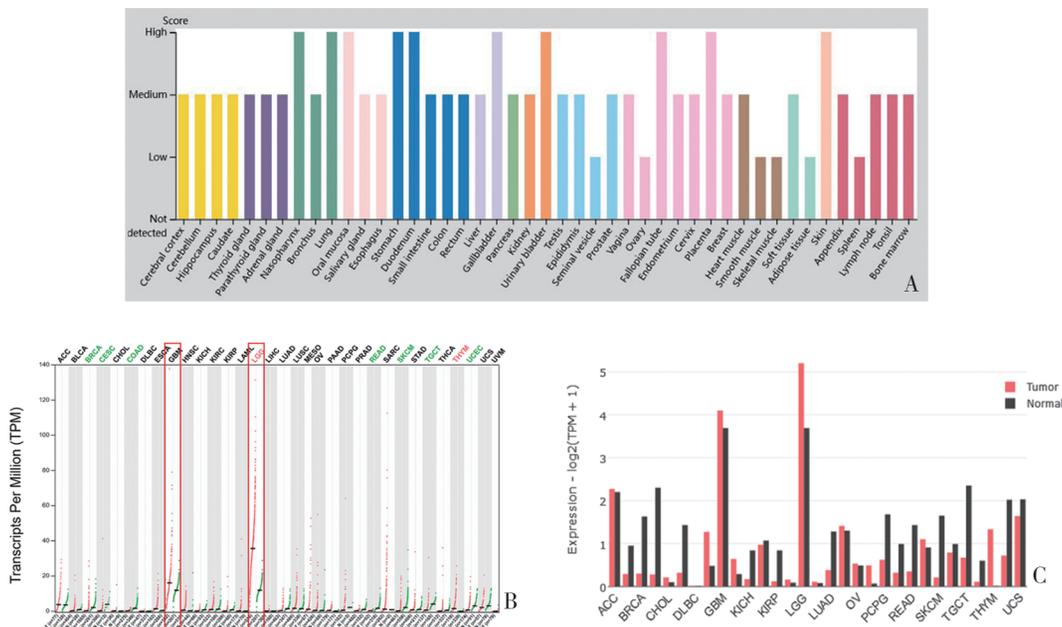
1.4 统计学方法

采用SPSS 22.0统计软件分析,计数资料采用例(%)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,方差齐及数据符合正态分布时采用t检验;方差不齐时采用校正的t检验;数据不符合正态分布时采用非参数检验。采用Kaplan-Meier法做生存分析,采用Spearman法行等级相关分析。采用GraphPad Prism 9.0对胶质瘤组织芯片的免疫组化结果进行绘图及统计学分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ADGRL3在泛癌中的表达差异

在45种不同类型的组织或器官中,ADGRL3在鼻咽、肺、口腔黏膜、胃、十二指肠、胆囊、膀胱、输卵管、胎盘以及皮肤中高表达,在精囊、卵巢、平滑肌、骨骼肌、脂肪组织及脾脏中低表达,见图1A。通过GEPIA数据库分析ADGRL3在泛癌组织样品与其配对的正常组织标本的表达差异。结果表明,与正常组织相比,ADGRL3在脑LGG、GBM、食管癌(esophageal carcinoma, ESCA)、头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)、胸腺癌(thymic carcinoma, THYM)和胰腺癌(pancreatic carcinoma, PAAD)中表达上升,且ADGRL3在LGG与GBM的表达水平高于其他肿瘤。ADGRL3在33种常见肿瘤中的21种肿瘤里存在表达差异,其中15种为低表达,6种为高表达,见图1B,1C。



A: HPA 数据库中 ADGRL3 在正常组织中的表达分析; B、C: GEPIA 数据库中 ADGRL3 在肿瘤组织与正常组织中的表达水平。

图1 ADGRL3在泛癌中的差异表达分析

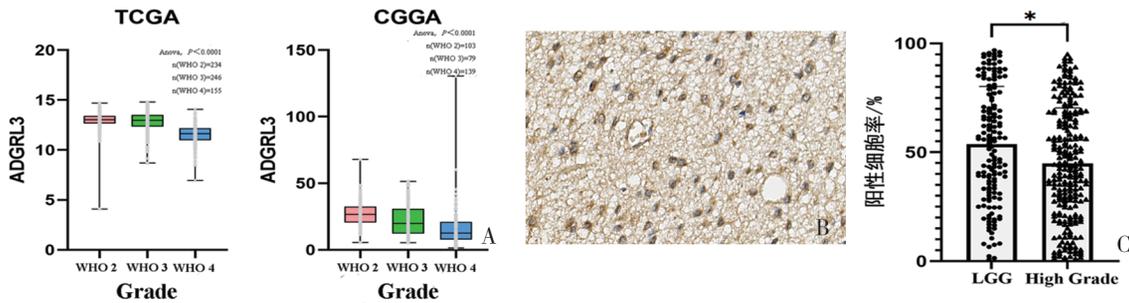
2.2 ADGRL3在脑胶质瘤中表达差异

ADGRL3在2、3级胶质瘤中表达差异不大,但高于4级的GBM,差异有统计学意义($P=0.000$),见图2A。本研究收集到的389例不同级别胶质瘤患者中ADGRL3的表达水平分析表明,LGG的ADGRL3阳性表达率高于高级别胶质瘤,差异有统计学意义($P=0.001$),见图2B,2C。

2.3 ADGRL3在不同临床病理指标间表达差异

对从TCGA下载的689例胶质瘤患者资料分析表明,在不同年龄、WHO分级、病理学类型、IDH、Chr.1p_19q.共

丢失、 O^6 -甲基鸟嘌呤-DNA甲基转移酶(O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT)启动子、TERT启动子及 α 地中海贫血智力迟钝X连锁(alpha-thalassemia mental retardation X-linked, ATRX)间ADGRL3的阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。IDH突变型的胶质瘤患者中ADGRL3表达水平高于IDH野生型胶质瘤患者,其差异具有统计学意义($P=0.000$),见图3A,3B。



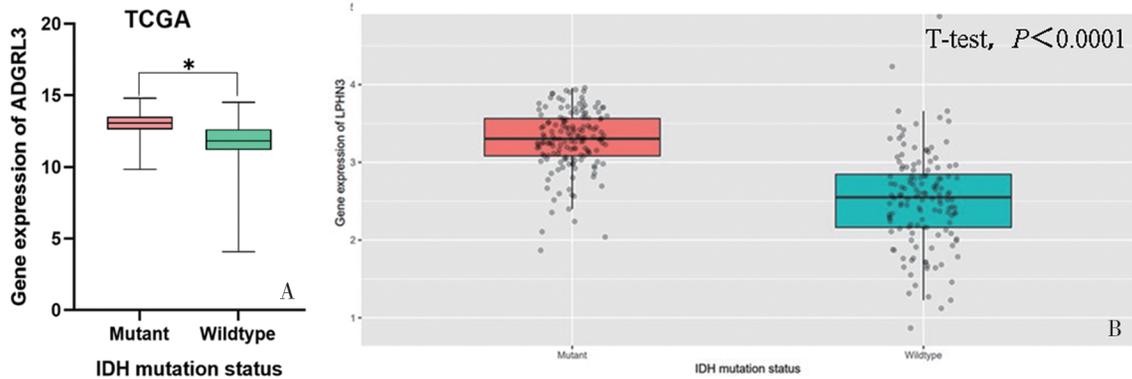
A:TCGA、CCGA数据库中各级别胶质瘤中的表达水平;B:胶质瘤患者组织切片中ADGRL3的阳性表达;C:胶质瘤患者组织芯片ADGRL3阳性表达率。*:不同分级间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

图2 ADGRL3在各级别胶质瘤中的表达水平

表1 TCGA中ADGRL3表达水平与胶质瘤患者临床病理特征的关系 例(%)

临床病理参数	分组	ADGRL3表达		n	χ^2 值	P值
		低表达	高表达			
性别	女	126(39.50)	139(45.42)	265(42.40)	2.246	0.134
	男	193(60.50)	167(54.58)	360(57.60)		
年龄	≤40岁	80(25.56)	164(52.56)	244(39.04)	47.880	0.000
	>40岁	233(74.44)	148(47.44)	381(60.96)		
WHO分级	2	75(23.36)	159(50.64)	234(36.85)	143.325	0.000
	3	104(32.40)	142(45.22)	246(38.74)		
	4	142(44.24)	13(4.14)	155(24.41)		
病理学类型	胶质母细胞瘤	145(42.15)	13(3.80)	158(23.03)	147.990	0.000
	星形细胞瘤	86(25.00)	109(31.87)	195(28.43)		
	少突神经胶质瘤	49(14.24)	85(24.85)	134(19.53)		
IDH	少突星形细胞瘤	64(18.60)	135(39.47)	199(29.01)	158.426	0.000
	野生型	199(58.53)	42(12.35)	241(35.44)		
	突变型	141(41.47)	298(87.65)	439(64.56)		
Chr. 1p_19q. 共丢失	非编码	293(86.43)	218(63.56)	511(74.93)	47.483	0.000
	编码	46(13.57)	125(36.44)	171(25.07)		
MGMT启动子	非甲基化	120(38.46)	43(12.61)	163(24.96)	58.132	0.000
	甲基化	192(61.54)	298(87.39)	490(75.04)		
TERT启动子	野生型	51(40.16)	126(59.15)	177(52.06)	11.505	0.001
	突变型	76(59.84)	87(40.85)	163(47.94)		
ATRX	野生型	271(80.42)	201(59.12)	472(69.72)	36.364	0.000
	突变型	66(19.58)	139(40.88)	205(30.28)		
BRAF.V600E	野生型	334(99.11)	340(100.00)	674(99.56)	3.040	0.081
	突变型	3(0.89)	0(0.00)	3(0.44)		

注:部分参数存在数据缺失。



A:TCGA 数据库中胶质瘤患者不同 IDH 突变状态下 ADGRL3 表达情况;B:CCGA 数据库中胶质瘤患者不同 IDH 突变状态下 ADGRL3 表达情况。*:不同表型间比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

图3 胶质瘤患者不同 IDH 突变状态下 ADGRL3 表达情况

2.4 ADGRL3 高表达在 LGG 中的预后情况

在高级别胶质瘤患者中 ADGRL3 高表达组总体生存期曲线($HR=0.38$, Logrank $P=0.37$)与低表达组无统计学差异。在 LGG 中 ADGRL3 高表达组总体生存期($HR=0.61$, Logrank $P=0.006$)高于低表达组,见图 4A。结合 389 例胶质瘤患者中的 ADGRL3 表达水平与生存期进行分析,ADGRL3 低表达患者的生存预后较差,其差异具有统计学意义($P=0.013$),见图 4B。

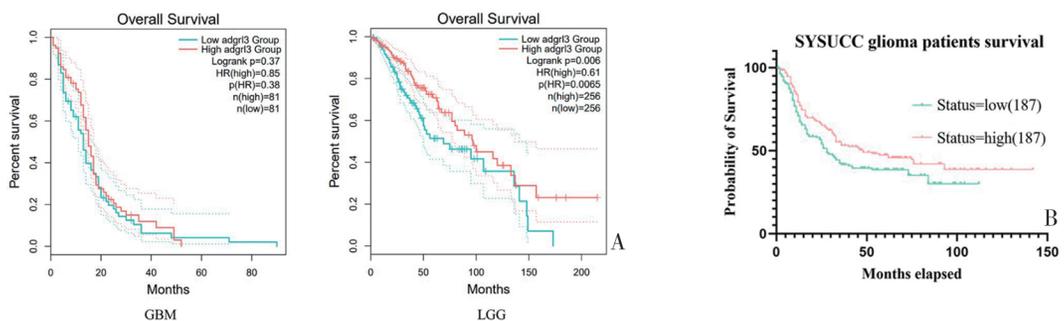
2.5 对 ADGRL3 作基因与蛋白的 GO 功能富集分析

通过 GeneMANIA 数据库分析与 ADGRL3 相互作用的基因,发现与 ADGRL3 相互作用的基因有多亮氨酸纤维连接蛋白样跨膜蛋白 3 (fibronectin leucine rich transmembrane protein 3, *FLRT3*)、嗅球蛋白样蛋白 1 (olfactomedin-like protein 1, *OLFML1*)、嗅觉调节素 2A (olfactomedin-like protein 2A, *OLFML2A*)、黏附 G 蛋白偶联受体 L1 (adhesion G protein-coupled receptor L1, *ADGRL1*)、黏附 G 蛋白偶联受体 L2 (adhesion G protein-coupled receptor L2, *ADGRL2*)、嗅球蛋白样蛋白 2B (olfactomedin-like protein 2B, *OLFML2B*)等 20 个基因,见图 5A。通过 STRING 数据库分析 ADGRL3 的蛋白-蛋白相互作用,发现与 ADGRL3,即 LPHN3 互作的蛋白分子有

TENM 家系部分蛋白、FLRT3、连环蛋白 $\delta 2$ (delta-catenin, *CTND2*)、纤维连接蛋白 1 (Fibronectin 1, *FN1*) 等,这些分子之间也有相互作用,见图 5B。通过 DAVID 数据库^[8]进行 GO 功能富集分析发现 ADGRL3 互作蛋白主要分布在细胞膜中,参与的生物过程为信号转导、异源二聚体活化、神经元投射等过程,见图 5C、5D。

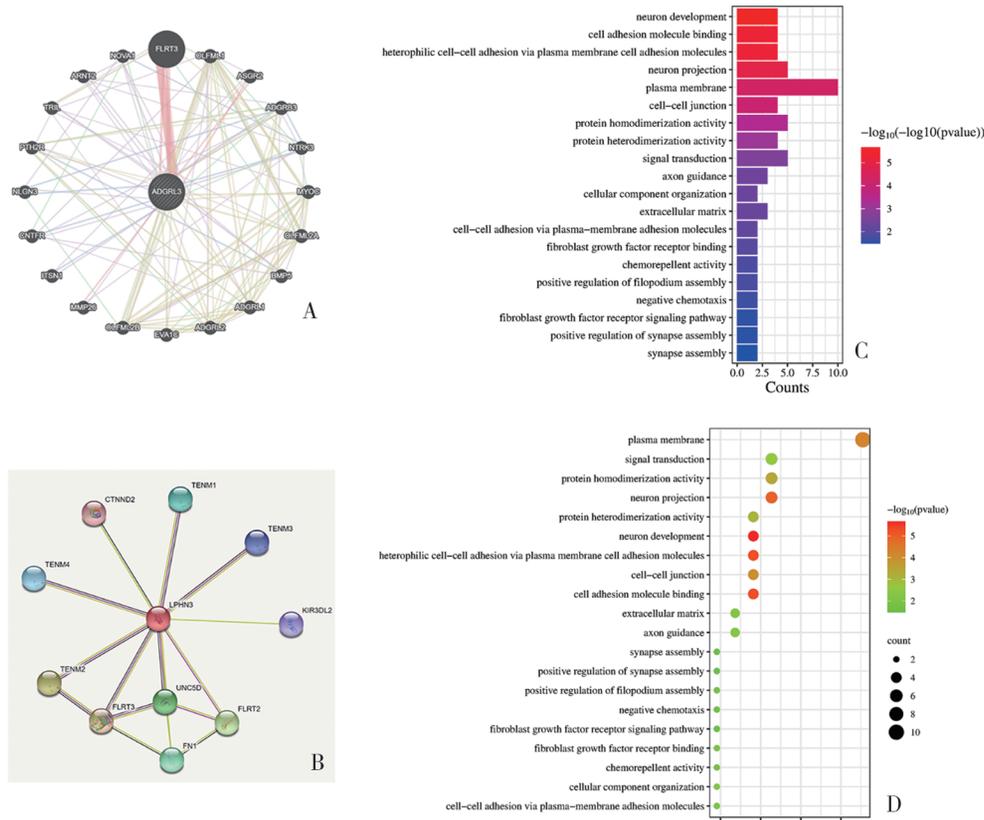
2.6 ADGRL3 免疫浸润分析

通过 TIMER 数据库分析 ADGRL3 在脑肿瘤中免疫浸润分析,发现 ADGRL3 在 GBM 中与 $CD8^+$ T 细胞浸润($r=0.196$, $P=0.000$)、 $CD4^+$ T 细胞浸润($r=0.182$, $P=0.000$)、中性粒细胞浸润($r=0.199$, $P=0.000$)相关;ADGRL3 在 LGG 中仅与 $CD8^+$ T 细胞浸润($r=0.192$, $P=0.000$)相关,见图 6A。其中,ADGRL3 在脑肿瘤中均与 $CD8^+$ T 细胞浸润相关,通过 TIMER2.0 数据库再次进行分析,发现 TIMER、MCPCOUNTER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS、QUANTISEQ、XCELL 等 6 种分析方法计算出 GBM 中 ADGRL3 与 $CD8^+$ T 细胞浸润负相关,TIMER 与 EPIC 分析方法计算出 LGG 中 ADGRL3 与 $CD8^+$ T 细胞浸润正相关,MCPCOUNTER、CIBERSORT、CIBERSORT-ABS 分析方法计算出 LGG 中 ADGRL3 与 $CD8^+$ T 细胞浸润负相关,见图 6B。

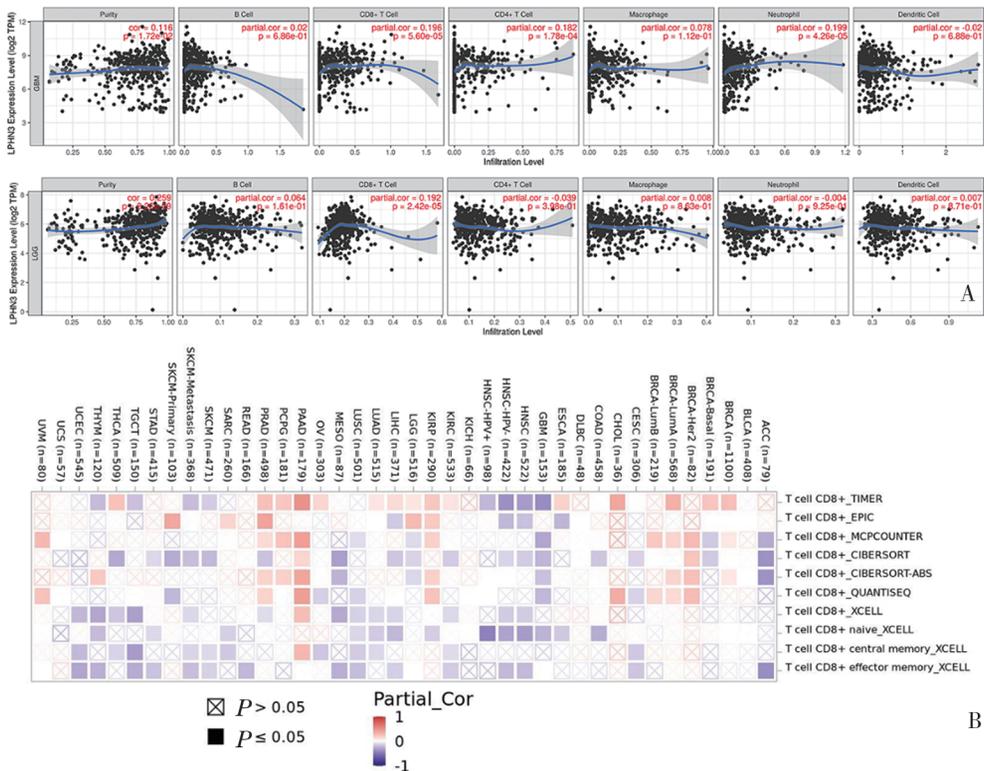


A:TCGA 数据库中胶质瘤患者 ADGRL3 表达的无病生存期曲线;B:胶质瘤芯片中胶质瘤患者 ADGRL3 表达的无病生存期曲线。

图4 胶质瘤患者 ADGRL3 表达的无病生存期曲线



A:GeneMANIA数据库分析ADGRL3的互作基因; B:STRING数据库分析ADGRL3互作蛋白; C,D:ADGRL3互作基因的GO富集分析。
图5 数据库分析ADGRL3互作基因与蛋白



A:TIMER数据库分析ADGRL3与脑肿瘤中免疫细胞浸润相关性; B:TIMER2.0数据库分析ADGRL3与脑肿瘤CD8+ T细胞浸润相关性。
图6 ADGRL3与脑肿瘤中免疫细胞浸润的相关性分析

3 讨论

胶质瘤已成为世界40岁以下患者的第二大肿瘤死亡原因,对个人和社会造成了巨大负担。根据WHO的分级中,4级的GBM恶性程度最高,预后最差。尽管手术结合放疗和替莫唑胺化疗可以延长45%~50%的MGMT甲基化患者的生存期,但GBM患者的5年生存率仍然很低^[9]。因此,探索新的治疗方法至关重要。分子靶向治疗的临床试验初显成效,寻找新的肿瘤标志物已成为胶质瘤研究的关键方向。

大多数药物的靶标位于以下5个蛋白家族之一:GPCR、离子通道、激酶、核受体和蛋白酶体。GPCR被认为是最重要的药理学靶标之一,因为它们可分为主要和次要靶标^[10]。它们还调节许多生理过程,如细胞信号传导和细胞通讯,并在细胞表面具有可与药物作用的位点^[11]。越来越多的研究将异常的GPCR表达和活化与多种类型的人类恶性肿瘤联系起来。例如,几种GPCR在不同肿瘤中过度表达,而GPCR的变异可能导致癌症风险增加。在这方面,值得指出的是,在遗传相关性研究中,黑色素皮质激素受体-1(melanocortin-1 receptor, MC1R)的多态性与皮肤癌风险增加相关。此外,高水平的配体(如LPA、SIP和趋化因子)参与了GPCR的异常激活,从而影响细胞转化、增殖、血管生成、转移和耐药^[12]。相反,已证明GPCR的一些成员,如食欲素受体OX1R,在多种癌细胞中介导促凋亡作用^[13]。已有研究团队报道,黏附受体GPR133(ADGRD1)在促进肿瘤的发生和发展方面发挥作用,并且发现其在GBM中表达较高^[14]。在缺氧条件下的GBM细胞中存在ADGRD1,其表达水平与患者的生存期相关^[15]。另外,一些研究团队在对人类来源的GBM组织进行原代细胞培养后,进行了RNA测序以确认CD133⁺细胞中哪些基因的表达水平高或低。ADGRD1选择性在这些细胞的缺氧区域表达,而在体外实验中也发现了对ADGRD1进行表达抑制能减少CD133⁺的肿瘤增殖和肿瘤形成的发生^[16]。

ADGRL3来自GPCR家族中的第1组,是黑寡妇蜘蛛毒素 α -latrotoxin的受体之一^[17]。ADGRL3主要集中分布在脑区,特别是前额叶皮质、尾状核、杏仁核和小脑等区域,而在外周组织如心脏和肾脏等部位的表达较低^[18]。

TENM家系蛋白和ADGRLs家系蛋白是在突触和其他细胞连接处介导细胞间的黏附和交流的细胞表面分子^[19]。遗传学研究显示,TENM家系蛋白和ADGRLs家系蛋白在胚胎大脑发育和神经生物学中均起着关键作用^[20];teneurin跨膜蛋白(teneurin transmembrane protein, TENM)家系蛋白和ADGRLs家系蛋白与很多疾病的发生发展相关,如神经系统疾病、发育障碍、癌症、注意缺陷多动障碍和先天性全身嗅觉丧失^[21]。

ADGRL3表达缺陷或其突变已被发现与人类的注意

缺陷多动障碍有关^[22],但其在肿瘤发生中的作用尚不清楚,尽管它在多种类型的人类癌症中被预测为肿瘤抑制因子^[23-24]。因此结合前期TCGA和CGGA 2个数据库的分析,我们可以推测,ADGRL3作为GPCRs中的一员,有成为胶质瘤患者新的治疗靶点的潜力。

近年来,胶质瘤的代谢研究日益受到重视^[25]。本研究结果表明,ADGRL3在胶质瘤中高表达,且随着肿瘤级别的升高,表达水平呈降低趋势。高表达ADGRL3的患者预后较好。ADGRL3的表达与多种临床病理特征相关,在IDH突变型胶质瘤患者中,ADGRL3的表达水平高于野生型。同时通过STRING数据库、KEGG通路分析对其互作蛋白进行初步探索,并对ADGRL3与脑肿瘤中免疫细胞浸润的相关性进行分析。但ADGRL3具体作用还有待挖掘,为胶质瘤的分子靶向治疗提供了一个新的可能。

参 考 文 献

- [1] YASINJAN F, XING Y, GENG HY, et al. Immunotherapy: a promising approach for glioma treatment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1255611.
- [2] LOUIS DN, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1231-1251.
- [3] QIAN Y, MA ZX, LIU CH, et al. Structural insights into adhesion GPCR ADGRL3 activation and G_q, G_s, G_i, and G₁₂ coupling[J]. *Mol Cell*, 2022, 82(22): 4340-4352.e6.
- [4] ÖZASLAN A, GÜNEY E, ERGÜN MA, et al. *CDH13* and *LPHN3* Gene polymorphisms in attention-deficit/hyperactivity disorder: their relation to clinical characteristics[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(2): 394-408.
- [5] DIGIACOMO V, MAZIARZ M, LUEBBERS A, et al. Probing the mutational landscape of regulators of G protein signaling proteins in cancer[J]. *Sci Signal*, 2020, 13(617): eaax8620.
- [6] TANG ZF, KANG BX, LI CW, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W556-W560.
- [7] WEN PY, PACKER RJ. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: clinical implications[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(8): 1215-1217.
- [8] 王瑞伟,李凤杰,梁小龙,等.干扰素诱导基因*IFIT1*与卵巢癌免疫浸润及预后的相关性[J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(10): 1132-1141.
- [9] SCHAFF LR, MELLINGHOFF IK. Glioblastoma and other primary brain malignancies in adults: a review[J]. *JAMA*, 2023, 329(7): 574-587.
- [10] BYRNE KF, PAL A, CURTIN JF, et al. G-protein-coupled receptors as therapeutic targets for glioblastoma[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(12): 2858-2870.
- [11] HAUSER AS, ATTWOOD MM, RASK-ANDERSEN M, et al. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and

- indications[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(12): 829-842.
- [12] WANG M, WANG XZ, JIANG BP, et al. Identification of MRAP protein family as broad-spectrum GPCR modulators[J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12(11): e1091.
- [13] JACENIK D, HIKISZ P, BESWICK EJ, et al. The clinical relevance of the adhesion G protein-coupled receptor F5 for human diseases and cancers[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023, 1869(5): 166683.
- [14] LALA T, HALL RA. Adhesion G protein-coupled receptors: structure, signaling, physiology, and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2022, 102(4): 1587-1624.
- [15] KLEINSCHMIDT-DEMASTERS BK, AISNER DL, FOREMAN NK. *BRAF* V600E immunoreactivity patterns in epithelioid glioblastomas positive for *BRAF* V600E mutation[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(4): 528-540.
- [16] BAYIN NS, FRENSTER JD, KANE JR, et al. GPR133 (ADGRD1), an adhesion G-protein-coupled receptor, is necessary for glioblastoma growth[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(10): e263.
- [17] ARCOS-BURGOS M, VÉLEZ JI, MARTINEZ AF, et al. ADGRL3 (LPHN3) variants predict substance use disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 42.
- [18] REGAN SL, WILLIAMS MT, VORHEES CV. Latrophilin-3 disruption: effects on brain and behavior[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 619-629.
- [19] ASHERSON P, GURLING H. Quantitative and molecular genetics of ADHD[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2012, 9: 239-272.
- [20] BERNIS DS, DENARDO LA, PEDERICK DT, et al. Teneurin-3 controls topographic circuit assembly in the hippocampus[J]. *Nature*, 2018, 554(7692): 328-333.
- [21] ARAÇ D, LI JX. Teneurins and latrophilins: two giants meet at the synapse[J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2019, 54: 141-151.
- [22] SVEINSDÓTTIR HS, CHRISTENSEN C, ÞORSTEINSSON H, et al. Novel non-stimulants rescue hyperactive phenotype in an *adgrl3.1* mutant zebrafish model of ADHD[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(8): 1155-1163.
- [23] KIMPLE AJ, BOSCH DE, GIGUÈRE PM, et al. Regulators of G-protein signaling and their G α substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets[J]. *Pharmacol Rev*, 2011, 63(3): 728-749.
- [24] MARU Y, TANAKA N, OHIRA M, et al. Identification of novel mutations in Japanese ovarian clear cell carcinoma patients using optimized targeted NGS for clinical diagnosis[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(2): 377-383.
- [25] SHAH P, PALLAVALI RR, GUDA DR. Molecular landscape of glucose metabolism in glioblastoma and the normal human brain: a narrative review[J]. *Glioma*, 2024, 7(2): 10-24.

责任编辑:王荣兵