

MTHFD2与头颈部鳞状细胞癌的肿瘤微环境相关性



史振祥¹, 吴 洒², 蔡伟松¹, 明小平¹, 陈 雄¹

1. 武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科 (武汉 430071)

2. 华中科技大学同济医学院附属湖北妇幼保健院妇科II (武汉 430070)

【摘要】目的 采用生物信息学分析技术探讨亚甲基四氢叶酸脱氢酶 2 (methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 2, *MTHFD2*) 在头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 中的表达、生物学功能、相关信号通路、肿瘤突变负荷、免疫细胞浸润及其与患者预后的关系。**方法** 在癌症和肿瘤基因图谱 (TCGA) 数据库中比较人 HNSCC 组织和正常组织中 *MTHFD2* 基因 mRNA 的相对表达水平, 根据 HNSCC 患者癌组织中 *MTHFD2* 基因表达中位数分为高、低表达组, 绘制 Cox 比例风险模型, Log-rank 检验比较 *MTHFD2* 高低表达组患者总生存期 (OS) 有无差异; 对 *MTHFD2* 及相关基因功能进行 KEGG 和 GO 信号通路功能富集; 使用 R 语言与 maftools 软件包分析 *MTHFD2* 与肿瘤突变负荷的相关性; 使用 TIMER 2.0 相关模块分析癌组织肿瘤浸润情况。**结果** *MTHFD2* 基因 mRNA 在癌组织表达水平高于癌旁正常组织 ($P < 0.05$), 随着 *MTHFD2* 基因 mRNA 表达水平的增高, HNSCC 的分期增加 ($P < 0.05$), OS 缩短 ($P < 0.05$); GSEA 发现 *MTHFD2* 与细胞周期控制过程密切相关; *MTHFD2* 的体细胞突变率为 0.59%, 且与肿瘤突变负荷显著相关 ($P < 0.001$); *MTHFD2* 高表达时, NK CD56 bright 细胞、T 辅助细胞和 Th2 细胞显著上升。**结论** *MTHFD2* 可能作为 HNSCC 的预后性生物标志物, 并可能在肿瘤浸润免疫细胞中发挥关键作用。

【关键词】 *MTHFD2*; 头颈部鳞状细胞癌; 预后; 肿瘤突变负荷

The correlation between *MTHFD2* and the tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma

SHI Zhenxiang¹, WU Sa², CAI Weisong¹, MING Xiaoping¹, CHEN Xiong¹

1. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

2. Department of Gynaecology II, Maternal and Child Health Hospital of Hubei Province, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430070, China

Corresponding author: CHEN Xiong, Email: zn_chenxiong@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the expression, biological function, related signaling pathways, tumor mutation burden (TMB), immune infiltration and prognosis of methylene tetrahydrofolate dehydrogenase 2 (*MTHFD2*) in head and neck squamous

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202306014

基金项目: 中南医院科技创新培育基金面上培育项目 (CXPY2020046)

通信作者: 陈雄, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zn_chenxiong@whu.edu.cn

yxxz.whuzhmedj.com

carcinoma (HNSCC) by bioinformatics analysis techniques. **Methods** The relative expression levels of *MTHFD2* gene mRNA in HNSCC tissues and normal tissues were compared in the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. According to the median expression of *MTHFD2* gene in HNSCC tissues, the patients were divided into high and low expression groups, and the cox proportional-hazards model was drawn. Log-rank test was used to compare the overall survival (OS) of patients with high and low expression of *MTHFD2*, and the KEGG and GO signaling pathway function enrichment of *MTHFD2* and related gene functions was performed. R software with maftools package was used to analyze the correlation between *MTHFD2* and TMB, the TIMER 2.0 correlation module was used to evaluate cancer tissue tumor infiltration. **Results** *MTHFD2* mRNA in HNSCC cancer tissues was higher than that in adjacent normal tissues ($P<0.05$). With the increase of *MTHFD2* mRNA expression level, the OS decreased ($P<0.05$) and the stage of HNSCC increased ($P<0.05$). GSEA revealed that *MTHFD2* is closely associated with cell cycle control processes. *MTHFD2* presented 0.59% somatic mutation rate and significant correlation with tumor mutation burden ($P<0.001$). Tumor infiltrating immune cells analysis revealed that the proportional of NK CD56 bright cell, Th2 cells and T helper cells changed significantly when *MTHFD2* expression was high. **Conclusion** *MTHFD2* could be identified as a promising prognostic biomarker, and probably plays a crucial role in immune cell infiltration in HNSCC.

【Keywords】 *MTHFD2*; Head and neck squamous cell carcinoma; Prognosis; Tumor mutation burden

头颈部癌症在全球癌症相关死亡率中排名第六, 每年约有 60 万新发病例和近 50% 死亡率^[1-2]。头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)作为最主要的组织学类型, 占有头颈部癌症的 90% 以上^[3]。HNSCC 来源于口腔、咽和喉的黏膜上皮细胞。吸烟、酗酒是导致口腔癌和喉癌发展的两个主要危险因素, 而感染人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)则与咽癌高度相关^[2]。目前, HNSCC 的诊断是通过在原发肿瘤和(或)颈部肿块的活检来确定的, 手术、放疗、化疗和免疫治疗仍是 HNSCC 的主要治疗方式。HNSCC 的 TNM 分期系统是临床上判断预后最常用的指标, 这对治疗策略的选择至关重要^[4]。虽然有文献报道是否感染 HPV 也能帮助评估一部分患者治疗反应与预后^[2], 但仍有相当一部分处于相同 TNM 分期的 HNSCC 患者在应用免疫治疗时可能会产生不同的临床结果^[5]。相同 TNM 分期的 HNSCC 患者, 只有少部分对免疫检查点抑制剂显示出治疗效果^[6]。因此, 发现新的和敏感的 HNSCC 生物标志物仍然是至关重要的。

亚甲基四氢叶酸脱氢酶 2(methylenetetrahydrofolate

dehydrogenase 2, *MTHFD2*) 是叶酸介导的一碳代谢的关键酶之一, 在细胞核苷酸补充氨基酸(甘氨酸和丝氨酸)稳态和 s-腺苷蛋氨酸(SAM)产生中发挥重要作用^[7]。为满足对核苷酸供应的需求, *MTHFD2* 表达上调, 这是胚胎发生过程中细胞增殖的关键, 但其在大多数成人组织中很少表达^[8]。值得注意的是, 由于细胞增殖的高生物合成需求, *MTHFD2* 在多种肿瘤中显著上调。除了在肿瘤中的代谢功能外, *MTHFD2* 在非代谢功能方面也起着至关重要的作用, 如调节免疫攻击能力的免疫细胞信号通路^[9]。虽然 HNSCC 是一种较为常见的癌症类型, 但 *MTHFD2* 在 HNSCC 中的作用尚不清楚。本研究采用生物信息学方法, 系统全面地获取 *MTHFD2* 在 HNSCC 中的表达情况, 分析与肿瘤分级分期及预后的关系, 并从基因功能与信号通路、肿瘤突变负荷、肿瘤免疫浸润等角度诠释 *MTHFD2* 与 HNSCC 之间的关系, 以期为临床上 HNSCC 的诊断和治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

在癌症和肿瘤基因组(The Cancer Genome

Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 中, 选择 HNSCC 项目编号 TCGA-HNSC, 下载免疫系统浸润、基因表达 (工作流类型: HTSeq FPKM) 和相关临床信息 (数据类型: 临床补充) 的数据^[10]。本研究排除了任何关于年龄、TNM 分期、总生存期 (overall survival, OS)、远处和淋巴结转移以及局部浸润等数据缺失或不足的样本。在全部 528 例 HNSCC 数据与 44 例对照数据中, 519 例 HNSCC 样本、44 例对照样本符合纳入标准, 保留了 RNA-Seq 和临床数据, 并用于进一步的研究。本研究符合 TCGA 提供的出版指南。

1.2 基因集合富集分析

使用从 TCGA 数据库中获得的归一化 RNA-Seq 数据进行基因集合富集分析 (gene sets enrichment analysis, GSEA)^[11]。排列的数量被设置为 1 000 个。利用 GSEA 分析 GO 和 KEGG 通路, 以研究 *MTHFD2* 可能的生物学功能。富集结果满足错误发现率 (false discovery rate, FDR) 和 *P* 值均小于 0.05 时表示具有统计学意义。

1.3 肿瘤突变负荷分析

体细胞突变数据, 包括体细胞、编码、碱基替换和插入-缺失突变, 由 R 软件和 maftools 软件包进行处理, 该软件包分析并创建突变注释格式文件 (<https://github.com/PoisonAlien/maftools>) 的可视化, 其中, 能进行数据处理的样本有 508 例。肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB) 计算为每百万碱基的体细胞突变数。中位 TMB 值定义为将 HNSCC 患者分为高 TMB 组和低 TMB 组的临界值。

1.4 免疫浸润分析

使用 CIBERSORT 和 TIMER 2.0 (<http://timer.comp-genomics.org/>) 相关模块评估 *MTHFD2* 表达与肿瘤浸润性免疫细胞 (tumor-infiltrating immune cells, TIICs) 之间的潜在关系。数据处理采用 Spearman 相关性分析, *P* < 0.05 表示具有统计学意义。TIMER 2.0 是一个用于系统分析不同癌症类型的免疫浸润的综合资源站。

1.5 统计学分析

使用 R 4.2.3 软件进行统计学分析。应用 Cox 比例风险回归模型进行单变量和多变量模型生存分析, 分别计算风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间 (confidence interval, CI), 并评

估 *MTHFD2* 的表达以及其他病理和临床因素对 OS 的影响。组间比较采用 χ^2 检验及 Fisher 精确检验分析。

2 结果

2.1 生存分析

TCGA 数据库用于识别正常组织和肿瘤组织中 *MTHFD2* mRNA 水平的差异。对纳入的 519 个肿瘤文件和 44 个正常文件进行数据转换, 将计数数据转换为与微阵列数据更相似的值。正常组织和 HNSCC 组织中 *MTHFD2* 的表达结果见图 1-A, *MTHFD2* 在 HNSCC 组织中高表达, 在正常组织中低表达; 差异表达与 HNSCC 组织与配对相邻正常组织比较结果一致 (图 1-B)。使用 Cox 回归分析探索 *MTHFD2* 以及其他病理和临床因素与 HNSCC 患者 OS 之间的联系, 单因素分析显示, 远处转移 [HR=4.745, 95%CI (1.748, 12.883), *P*=0.02]、淋巴血管浸润 [HR=1.699, 95%CI (1.211, 2.384), *P*=0.02]、*MTHFD2* 表达水平 [HR=1.477, 95%CI (1.185, 1.842), *P* < 0.001] 与 OS 显著相关; 多因素分析结果如图 1-C 显示, *MTHFD2* 表达是预后的独立危险因素。如图 1-D 所示, 使用最佳阈值方法确定 cut-off 值, 并划分为高、低表达组, 每组各 130 例患者。相较于 *MTHFD2* 低表达的 HNSCC 患者, *MTHFD2* 高表达人群 OS 更低 (HR=1.5, *P*=0.04)。*MTHFD2* 表达的分布、HNSCC 患者的生存状态、*MTHFD2* 的表达谱如图 1-E 所示。*MTHFD2* 对 HNSCC 预后有一定预测价值, ROC 曲线显示 *MTHFD2* 表达水平预测 HNSCC 患者 5 年生存率的 AUC 为 0.612 (图 1-F)。

2.2 *MTHFD2*表达与临床病理的关系

MTHFD2 表达水平增加与 T 分期 (图 2-A)、N 分期 (图 2-B)、临床分期 (图 2-D)、组织学分级 (图 2-E)、淋巴血管浸润程度 (图 2-F) 显著相关, *P* 值均 < 0.05, 而 M 分期与 *MTHFD2* 过表达之间无统计学意义 (图 2-C)。结果表明, 与 *MTHFD2* 低表达水平 HNSCC 患者相比, *MTHFD2* 高表达水平者具有更高的组织学分级和临床分期。

2.3 *MTHFD2*的GSEA研究

采用 GO 和 KEGG 通路分析, 探讨 *MTHFD2* 潜在的生物学功能。GSEA 结果显示, 在

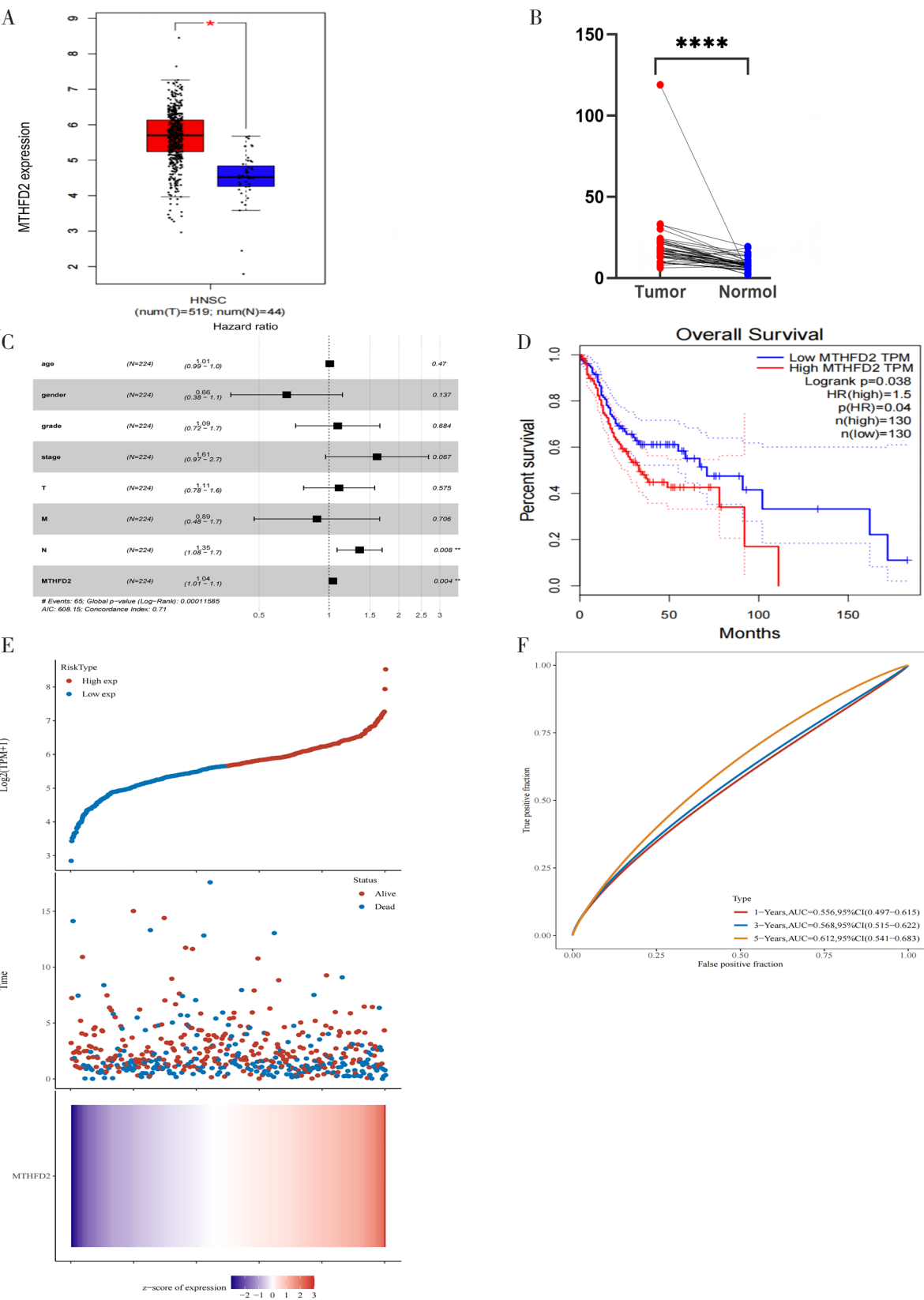


图1 *MTHFD2*表达及其与头颈部鳞状细胞癌患者生存预后的关系

Figure 1. The expression of *MTHFD2* and its relationship with survival status of patients with HNSCC

注：A. *MTHFD2*在正常和肿瘤组织之间的表达；B. *MTHFD2*在肿瘤和配对相邻正常组织之间的表达；C. 多变量COX回归分析探讨*MTHFD2*表达和其他临床特征对HNSCC患者OS的影响；D. *MTHFD2*表达水平与HNSCC患者预后分析；E. *MTHFD2*表达分布和HNSCC患者生存状态；F. *MTHFD2* ROC预测曲线；* $P < 0.05$ ；*** $P < 0.0001$ 。

MTHFD2 高水平样本中, GO 项和 KEGG 通路富集存在显著差异 ($FDR < 0.050$, $P < 0.050$)。根据其归一化富集评分 (normalized enrichment score, NES) 选择最高度富集的信号通路。KEGG 通路分析显示, 与 *MTHFD2* 表达呈强正相关的通路包括细胞周期、药物代谢细胞色素 *p450*、细胞色素 *p450* 的异生物代谢、视黄醇代谢和类固醇激素生物合成; 强负相关通路包括心肌收缩、扩张性心肌病、细胞外基质受体相互作用、肥厚性心肌病和阿尔茨海默病 (图 3-A、图 3-B)。GO 通路分析显示 5 类与高水平 *MTHFD2* 正相关的生物进程, 分别为 ncRNA 代谢过程、模式形成过程、细胞器分裂、ATP 酶活性和纤毛组织; 负相关进程为神经递质受体调节活动、血管紧张素激活信号通路、原纤维胶原三聚体、角质形成细胞发育和细胞外基质组织的负调控, 如图 3-C 和 3-D 所示。与 *MTHFD2* 密切相关的生物过程和分子功能分别是小分子分解代谢过程、羧酸生物合成过程和羧酸结合过程。结果表明, 在 HNSCC 患者中调控细胞周期控制和 ncRNA 代谢过程的通路与 *MTHFD2* 的表达密切相关。

2.4 MTHFD2表达与肿瘤突变负荷的关系

TMB 被认为是一种新的免疫疗效的预测生物标志物。本研究共分析了 508 个样本, 其中 451 个样本发生了改变, *MTHFD2* 体细胞突变

率为 0.59% (图 4-A)。图 4-B 显示 *MTHFD2* 和 *TP53*、*TTN*、*FAT1* 等前 10 个突变基因的错义突变几乎占了所有的突变类型。变异型中单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 的频率明显高于插入和缺失, C > T 是最常见的突变型。特定样本中的 TMB 和排名前 10 位的突变基因见图 4-C。进行相关性分析以确定 *MTHFD2* 表达与 TMB 评分之间的关系, 结果发现 *MTHFD2* 表达与 TMB 评分呈正相关 ($r=0.18$, $P < 0.001$), 这些结果可能为 *MTHFD2* 干预治疗 HNSCC 提供潜在线索和证据。

2.5 MTHFD2表达与肿瘤浸润性免疫细胞的关系

为探究不同 *MTHFD2* 水平的 HNSCC 患者肿瘤免疫微环境是否不同, 根据 *MTHFD2* 的表达情况将肿瘤样本分为 2 组, 其中高表达组 250 例, 低表达组 250 例。使用 CIBERSORT 算法评估 *MTHFD2* 高、低表达组在 24 种免疫细胞上表达水平的差异, 结果显示指状树突细胞 (interdigitating dendritic cell, iDC)、肥大细胞、NK CD56 bright 细胞、NK CD56 dim 细胞、T 辅助细胞、TFH、Th17 细胞、Th2 细胞和 Treg 细胞的浸润程度均受到 *MTHFD2* 表达的影响; 与低表达组相比, 高表达组 NK CD56 bright 细胞、T 辅助细胞和 Th2 细胞升高, 而 iDC、TFH、Th17 细

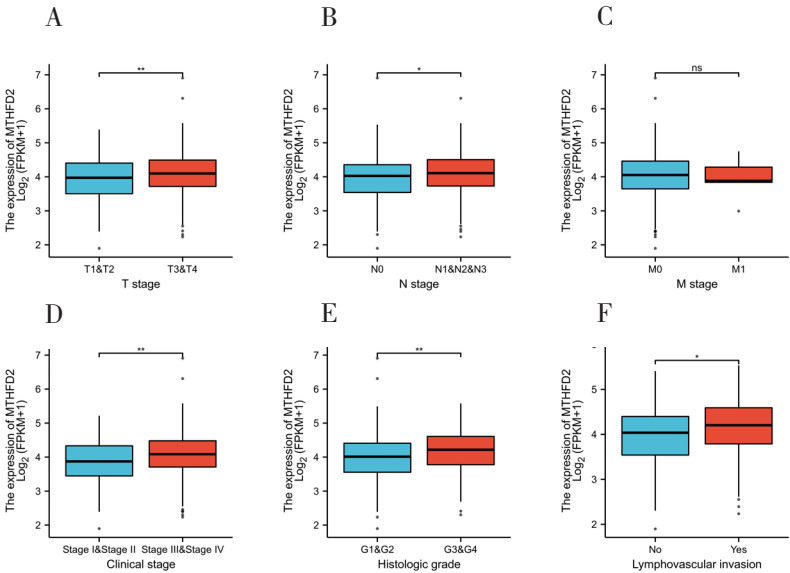


图2 MTHFD2表达与临床病理的关系

Figure 2. Relationship between *MTHFD2* expression and clinicopathology

注: A. T分期不同阶段*MTHFD2*的表达; B. N分期不同阶段*MTHFD2*的表达; C. 不同转移阶段*MTHFD2*的表达; D. 不同临床阶段*MTHFD2*的表达; E. 不同组织学阶段*MTHFD2*的表达; F. 有无淋巴血管浸润时*MTHFD2*的表达; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; ns: 差异无统计学意义。

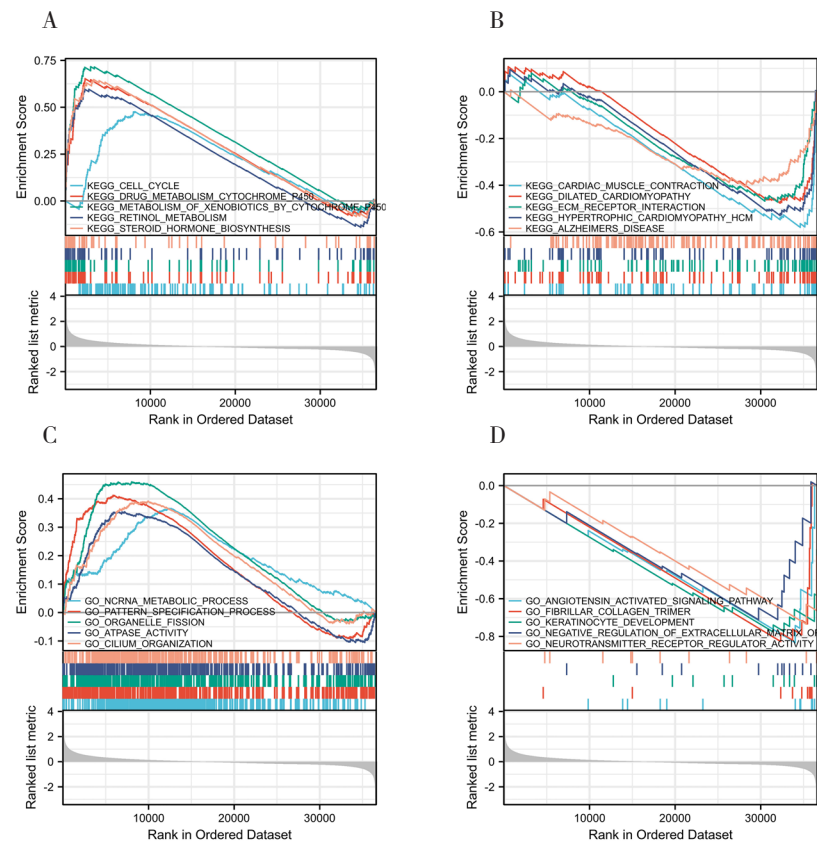


图3 *MTHFD2* 的GO功能富集分析与KEGG信号通路分析

Figure 3. GO term and KEGG pathway analyses of *MTHFD2*

注：A、B分别为KEGG通路分析与*MTHFD2*表达呈正相关、负相关的信号通路；C、D为GO功能富集分析中与*MTHFD2*表达呈正相关、负相关的生物进程。

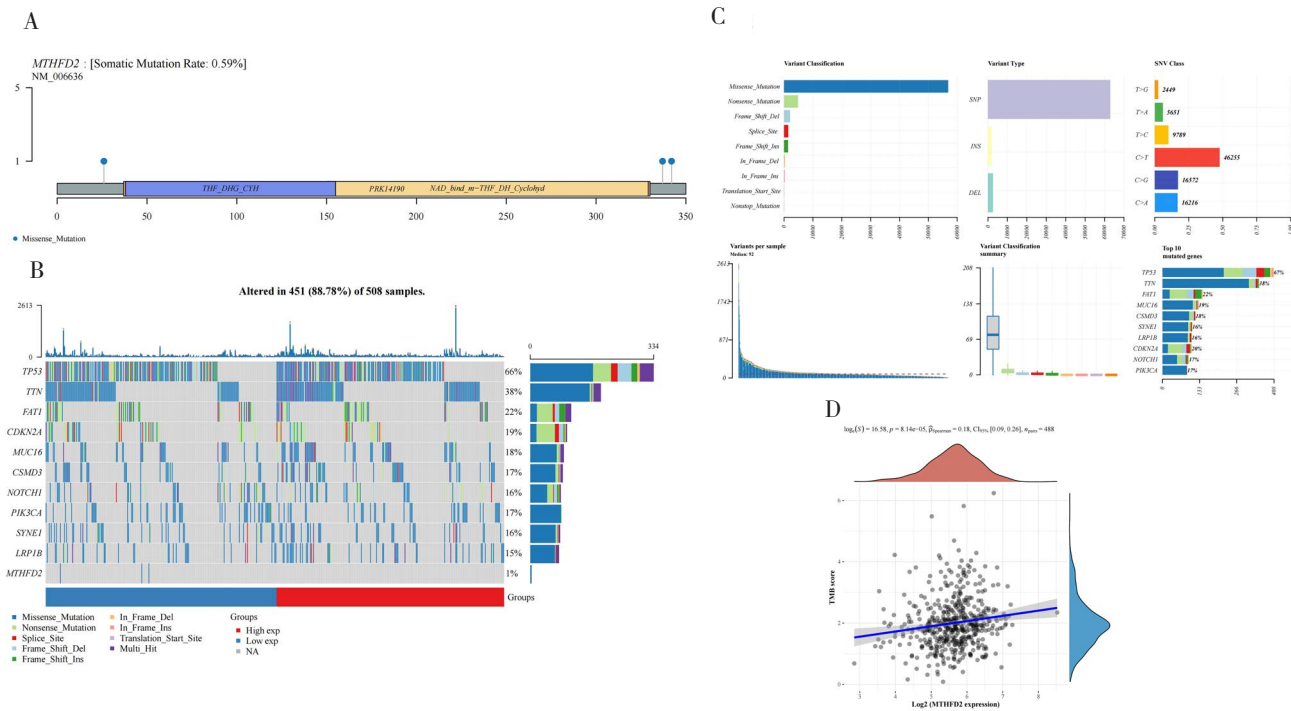


图4 *MTHFD2*存在体细胞突变且其表达与肿瘤突变负荷呈正相关

Figure 4. The somatic mutation of *MTHFD2* and the positive correlation between its expression and TMB score

注：A. *MTHFD2*体细胞突变率；B. HNSCC肿瘤突变负荷瀑布图；C. HNSCC肿瘤突变负荷Summary图；D. 肿瘤突变负荷与*MTHFD2*表达之间的相关性。

胞、Treg 细胞、NK CD56 dim 细胞和肥大细胞降低（图 5-A）。本研究还评估了 24 种免疫细胞之间可能存在的相关性，热图结果显示，不同的肿瘤浸润性免疫细胞亚群的比例是从弱相关到中度相关的（图 5-B）。考虑到独立的肿瘤浸润淋巴细胞在预测总生存率和前哨淋巴结状态中起着关键作用，使用 TIMER 2.0 来分析 HNSCC 中 *MTHFD2* 的表达与免疫浸润水平之间可能存在的相关性。如图 5-C 所示，*MTHFD2* 的表达与 Th2

细胞 ($r=0.245$, $P < 0.001$)、T 辅助细胞 ($r=0.225$, $P < 0.001$) 的浸润水平呈正相关，和肥大细胞 ($r=-0.172$, $P < 0.001$)、Th17 细胞 ($r=-0.128$, $P=0.004$)、中性粒细胞 ($r=-0.104$, $P=0.020$) 以及 Treg 细胞 ($r=-0.094$, $P=0.036$) 的浸润水平呈负相关。这些结果表明，*MTHFD2* 与 HNSCC 的免疫浸润水平有着十分密切的联系。

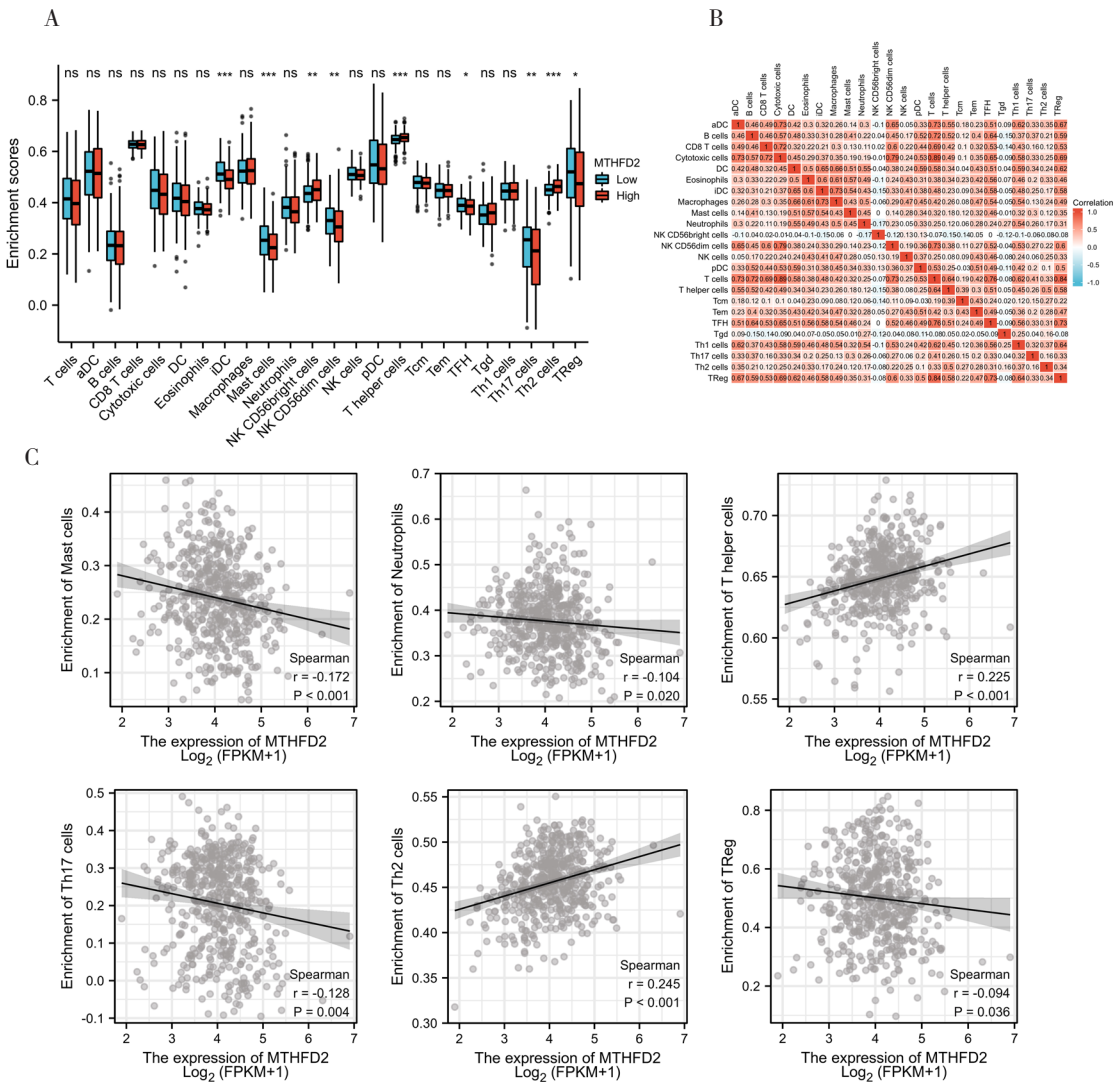


图5 *MTHFD2*表达与肿瘤浸润性免疫细胞的相关性 (n=519)

Figure 5. Relationship between *MTHFD2* expression and tumor-infiltrating immune cells (n=519)

注：A. 肿瘤样本中高、低*MTHFD2*表达组中24种亚型免疫细胞的不同比例；B. 肿瘤样本中24个免疫浸润细胞的热图；C. *MTHFD2*表达与免疫浸润水平的相关性。

3 讨论

HNSCC 发病率逐年上升，预计其 2030 年发病率相较于 2018 年升高 30%^[2]。既往研究显示尽管癌症患者总体生存率显著提高，但晚期 HNSCC

患者治疗后失败的可能性仍相对较高^[12]。目前临床采用包括手术、放化疗和免疫治疗在内的多种治疗策略^[13]，为各个阶段的 HNSCC 患者提供个体化和有效治疗，免疫治疗是其中发展最为迅速的一种治疗方法^[4,14]。生物标志物有助于预测

免疫表型，这是由免疫反应状态定义的。大量研究证据提供了关于 HNSCC 生物标志物的信息。PD-L1 负向调节免疫功能，是 HNSCC 中著名但有争议的生物标志物^[15]。与 PD-L1⁻ 肿瘤相比，PD-L1⁺ 肿瘤对应用抗 PD-1/PD-L1 治疗的反应率提升^[16]。然而，来自 III 期随机对照试验的数据未能发现 PD-L1 表达与肿瘤反应或生存之间的显著相关性，通过长期的随访，使用纳武利尤单抗对 PD-L1 表达与 PD-L1 非表达患者均有疗效，死亡风险分别降低了 45% 和 27%，且两组患者总体生存率在 18、24、30 个月时均无显著性差异^[17-18]。TMB 近年来在前瞻性临床试验和许多肿瘤类型中被评估为免疫检查点封锁的潜在生物标志物^[19-21]。据报道，*MTHFD2* 参与了一系列关键的细胞生物学过程，如核苷酸补充、氨基酸（甘氨酸和丝氨酸）稳态和 *s*-腺苷甲硫氨酸（SAM）产生^[7]。最初，*MTHFD2* 被认为是叶酸介导的一碳代谢的关键酶之一，通过上调一碳代谢策略参与肿瘤的发生和癌症的发展^[22-23]。基于此原理，针对一碳代谢的选择性化疗药物不断被研发并被应用于肿瘤治疗，如经典药物甲氨蝶呤等。近年来 *MTHFD2* 的非代谢功能越来越受到关注，研究认为 IFN- γ 诱导的 *MTHFD2* 通过非代谢方式上调 PD-L1 来诱导癌症免疫逃避^[9]。

本研究使用从 TCGA 获得的 HNSCC 患者的数据来评估 *MTHFD2* 对生存结局的预测价值，结果发现 *MTHFD2* 高表达可作为不良 OS 的独立预测因素。有报道称 *MTHFD2* 在急性髓系白血病（AML）中过表达，下调 *MTHFD2* 可降低 AML 细胞的生长和集落形成，并诱导分化^[24]。在乳腺癌细胞中抑制 *MTHFD2* 可显著影响许多重要的代谢途径，表明 *MTHFD2* 在癌细胞可能起着中央代谢酶的作用^[25]。高表达 *MTHFD2* 的 HNSCC 患者较低表达者更有可能表现为晚的 TNM 分期^[26]，反映高 *MTHFD2* 表达水平可能影响肿瘤发生和肿瘤免疫机制的进展^[27]。

GO 项和 KEGG 通路分析显示，*MTHFD2* 表达上调主要与细胞周期控制和小分子分解代谢过程有关。在 HNSCC 患者中 *MTHFD2* 表达升高可能会改变细胞周期控制和代谢过程。除代谢功能外，*MTHFD2* 体细胞突变率接近 1%，其表达与 TMB 评分呈正相关。自从 TMB 首次被认为是黑色素瘤免疫检查点抑制剂（ICIs）的潜在生物标

志物以来^[20]，许多研究已经报道了更高的 TMB 和 ICIs 疗效之间的联系，表明 TMB 可能是一个很好的疗效预测生物标志物^[28-30]。

本研究使用 TIMER 2.0 数据库揭示了 HNSCC 中 *MTHFD2* 的表达和免疫浸润水平之间的联系。*MTHFD2* 表达与肥大细胞、T 辅助细胞和 Th2 细胞的相关性最强。此外，CIBERSORT 分析显示，*MTHFD2* 表达水平与免疫细胞浸润水平，特别是 NK 细胞、巨噬细胞和 T 辅助细胞之间呈中度至强正相关。*MTHFD2* 高表达组中 NK CD56 bright、Th2 等细胞增加，而 iDC、NK CD56 dim 和肥大细胞等减少。NK 细胞根据 CD56 的密度分为 NK CD56 dim 细胞和 NK CD56 bright 细胞 2 种类型，前者有强大的细胞毒性，后者可以分泌丰富的细胞因子^[29]。有研究报道 CD4⁺ 细胞中不同细胞亚群一碳代谢和嘌呤合成的激活有明显差异^[31-32]，与本团队分析一致，*MTHFD2* 表达的差异可能与不同 T 细胞亚型的浸润有关，提示了 *MTHFD2* 调控 HNSCC 中 NK 细胞和 T 细胞功能的可能机制。

综上所述，本研究结果显示 *MTHFD2* 可作为 HNSCC 新的生物标志物。研究有助于在 HNSCC 中阐明 *MTHFD2* 与 HNSCC 患者预后的关系及其与肿瘤免疫细胞浸润的作用，以及调节这些过程的蛋白质。随着对其功能范围的进一步研究，*MTHFD2* 可作为一种对 HNSCC 诊断和免疫生物标志物的有效工具，并可能有助于使生物标志物治疗成为未来治疗 HNSCC 的一个有前途的选择。

参考文献

- 1 Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(5): 269-282. DOI: 10.1038/nrc.2018.11.
- 2 Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 92. DOI: 10.1038/s41572-020-00224-3.
- 3 Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium[J]. Am J Epidemiol, 2013, 178(5): 679-690. DOI: 10.1093/aje/kwt029.
- 4 Cramer JD, Burtneess B, Le QT, et al. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer[J]. Nat

- Rev Clin Oncol, 2019, 16(11): 669–683. DOI: [10.1038/s41571-019-0227-z](#).
- 5 Budach V, Tinhofer I. Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review[J]. 2019, 20(6): e313–e326. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30177-9](#).
- 6 Heath BR, Michmerhuizen NL, Donnelly CR, et al. Head and neck cancer immunotherapy beyond the checkpoint blockade[J]. 2019, 98(10): 1073–1080. DOI: [10.1177/0022034519864112](#).
- 7 Ducker GS, Rabinowitz JD. One-carbon metabolism in health and disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(1): 27–42. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.08.009](#).
- 8 Nilsson R, Jain M, Madhusudhan N, et al. Metabolic enzyme expression highlights a key role for MTHFD2 and the mitochondrial folate pathway in cancer[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3128. DOI: [10.1038/ncomms4128](#).
- 9 Shang M, Yang H, Yang R, et al. The folate cycle enzyme *MTHFD2* induces cancer immune evasion through PD–L1 up-regulation[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 1940. DOI: [10.1038/s41467-021-22173-5](#).
- 10 Wang Z, Jensen MA, Zenklusen JC. A practical guide to The Cancer Genome Atlas (TCGA)[J]. Methods Mol Biol, 2016, 1418: 111–141. DOI: [10.1007/978-1-4939-3578-9_6](#).
- 11 Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(43): 15545–15550. DOI: [10.1073/pnas.0506580102](#).
- 12 Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis[J]. Oncologist, 2010, 15(9): 994–1001. DOI: [10.1634/theoncologist.2009-0289](#).
- 13 殷亭湄, 杨必乾, 付晓艳, 等. 甘草抗肿瘤研究进展及发展趋势可视化分析 [J], 中国药师, 2024, 27(1): 76–84. [Yin TM, Yang BQ, Fu XY, et al. Visual analysis of the research progress and development trend of licorice anti-tumor[J], China Pharmacist, 2024, 27(1): 76–84.] DOI: [10.12173/j.issn.1008-049X.202310078](#).
- 14 苏厦露, 麻发强, 金凤. 放射治疗与靶向治疗或免疫治疗联合治疗头颈部鳞癌的研究进展 [J], 现代医学, 2023, 51(12): 1778–1783. [Su XL, Ma FQ, Jin F. Research progress of radiotherapy combined with targeted therapy or immunotherapy for head and neck squamous carcinoma[J], Modern Medicine, 2023, 51(12): 1778–1783.] DOI: [10.3969/j.issn.1671-7562.2023.12.020](#).
- 15 Oliva M, Spreafico A, Taberna M, et al. Immune biomarkers of response to immune-checkpoint inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Ann Oncol, 2019, 30(1): 57–67. DOI: [10.1093/annonc/mdy507](#).
- 16 Hansen AR, Siu LL. PD–L1 testing in cancer: challenges in companion diagnostic development[J]. JAMA Oncol, 2016, 2(1): 15–16. DOI: [10.1001/jamaoncol.2015.4685](#).
- 17 Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD–L1 expression[J]. Oral Oncol, 2018, 81: 45–51. DOI: [10.1016/j.oraloncology.2018.04.008](#).
- 18 Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1856–1867. DOI: [10.1056/NEJMoa1602252](#).
- 19 Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor mutational burden and response rate to PD–1 inhibition[J]. N Engl J Med, 2017, 377(25): 2500–2501. DOI: [10.1056/NEJMc1713444](#).
- 20 Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD–1 blockade in non-small cell lung cancer[J]. Science, 2015, 348(6230): 124–128. DOI: [10.1126/science.aaa1348](#).
- 21 Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA–4 blockade in melanoma[J]. N Engl J Med, 2014, 371(23): 2189–2199. DOI: [10.1056/NEJMoa1406498](#).
- 22 Mehrmohamadi M, Liu X, Shestov AA, et al. Characterization of the usage of the serine metabolic network in human cancer[J]. Cell Rep, 2014, 9(4): 1507–1519. DOI: [10.1016/j.celrep.2014.10.026](#).
- 23 Schmidt DR, Patel R, Kirsch DG, et al. Metabolomics in cancer research and emerging applications in clinical oncology[J]. 2021, 71(4): 333–358. DOI: [10.3322/caac.21670](#).
- 24 Pikman Y, Puissant A, Alexe G, et al. Targeting *MTHFD2*

- in acute myeloid leukemia[J]. J Exp Med, 2016, 213(7): 1285–1306. DOI: [10.1084/jem.20151574](https://doi.org/10.1084/jem.20151574).
- 25 Koufaris C, Gallage S, Yang T, et al. Suppression of *MTHFD2* in MCF-7 breast cancer cells increases glycolysis, dependency on exogenous glycine, and sensitivity to folate depletion[J]. J Proteome Res, 2016, 15(8): 2618–2625. DOI: [10.1021/acs.jproteome.6b00188](https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00188).
- 26 Wang W, Gu W, Tang H, et al. The emerging role of MTHFD family genes in regulating the tumor immunity of oral squamous cell carcinoma[J]. 2022, 2022: 4867730. DOI: [10.1155/2022/4867730](https://doi.org/10.1155/2022/4867730).
- 27 郭启政, 郭超, 李源凤. *MTHFD2* 通过影响免疫浸润调控口腔鳞状细胞癌的研究进展 [J]. 农垦医学, 2023, 45(2): 161–166. [Guo QZ, Guo C, Li YF. *MTHFD2* regulates oral squamous cell carcinoma by affecting immune infiltration[J]. Nongken Medicine, 2023, 45(2): 161–166.] DOI: [10.3969/j.issn.1008-1127.2023.02.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1008-1127.2023.02.013).
- 28 Büttner R, Longshore JW, López-Ríos F, et al. Implementing TMB measurement in clinical practice: considerations on assay requirements[J]. ESMO Open, 2019, 4(1): e000442. DOI: [10.1136/esmoopen-2018-000442](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000442).
- 29 Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden[J]. Genome Med, 2017, 9(1): 34. DOI: [10.1186/s13073-017-0424-2](https://doi.org/10.1186/s13073-017-0424-2).
- 30 Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunotherapy in diverse cancers[J]. Mol Cancer Ther, 2017, 16(11): 2598–2608. DOI: [10.1158/1535-7163.Met-17-0386](https://doi.org/10.1158/1535-7163.Met-17-0386).
- 31 Trotta R, Parihar R, Yu J, et al. Differential expression of SHIP1 in CD56bright and CD56dim NK cells provides a molecular basis for distinct functional responses to monokine costimulation[J]. Blood, 2005, 105(8): 3011–3018. DOI: [10.1182/blood-2004-10-4072](https://doi.org/10.1182/blood-2004-10-4072).
- 32 Ron-Harel N, Santos D, Ghergurovich JM, et al. Mitochondrial biogenesis and proteome remodeling promote one-carbon metabolism for T cell activation[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 104–117. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.06.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.007).
- 收稿日期: 2023 年 06 月 14 日 修回日期: 2023 年 08 月 30 日
本文编辑: 桂裕亮 曹 越

引用本文: 史振祥, 吴洒, 蔡伟松, 等. *MTHFD2*与头颈部鳞状细胞癌的肿瘤微环境相关性[J]. 医学新知, 2024, 34(3): 291–300. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202306014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202306014)
Shi ZX, Wu S, Cai WS, et al. The correlation between *MTHFD2* and the tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(3): 291–300. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202306014](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202306014)