

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.004

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.004

基于数据挖掘分析 GPRC5A 在胰腺癌中的表达及意义

伍龙¹, 袁静萍², 叶俊杰¹, 程彦磊¹, 李源¹, 陶卫平¹

(武汉大学人民医院 1. 肿瘤中心; 2. 病理科, 武汉 430060)

[摘要] 目的: 基于生物信息数据挖掘阐明G蛋白偶联受体C家族5A基因(G protein-coupled receptor family C, member 5, group A, GPRC5A)在胰腺癌中的表达及临床意义。方法: 检索Oncomine, TCGA, Human Protein Atlas等基因数据库, 分析GPRC5A在胰腺癌中的表达差异, 并分析其在不同肿瘤中的表达。采用Western印迹技术在武汉大学人民医院小样本队列中验证GPRC5A在胰腺癌及癌旁组织中的蛋白表达水平, 采用Kaplan-Meier进行患者生存分析, 并对GPRC5A与靶向药物敏感性关系进行分析。结果: 对Oncomine数据库中有差异表达的295项研究数据进行差异性分析, 发现胰腺癌组织GPRC5A基因的表达明显高于正常胰腺组织。对GPRC5A在不同肿瘤组织中表达的4 184项研究进行荟萃分析, 发现GPRC5A在胰腺癌组织中显著表达增高。通过生存分析发现高表达GPRC5A胰腺癌患者生存期明显低于低表达者, 高表达患者预后更差。此外, GPRC5A表达与靶向药物厄洛替尼的药物敏感性有一定关联。结论: GPRC5A在胰腺癌组织中呈现高表达, 与患者预后显著相关, 其有可能成为胰腺癌诊断及药物治疗的新靶点。

[关键词] 胰腺癌; GPRC5A; Oncomine数据库; TCGA数据库; Human Protein Atlas数据库

Expression and significance of GPRC5A in pancreatic cancer utilizing datasets

WU Long¹, YUAN Jingping², YE Junjie¹, CHENG Yanlei¹, LI Yuan¹, TAO Weiping¹

(1. Department of Oncology; 2. Department of Pathology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China)

Abstract **Objective:** To explore the expression of G protein-coupled receptor family C, member 5, group A (GPRC5A) and its prognostic role in pancreatic cancer based on datasets. **Methods:** The data of the GPRC5A in pancreatic cancer were extracted from the online open Oncomine, TCGA and Human Protein Atlas databases. Then we explored the difference in various cancers and verified the expression value of GPRC5A by immunohistochemical study with clinical pancreatic cancer tissues. The prognostic value of GPRC5A in pancreatic cancer was analyzed by Kaplan-Meier Plotter. In addition, the association between sensitive of molecule-targeting agents and GPRC5A in pancreatic cancer was researched. **Results:** A total 295 studies were obtained from Oncomine, and the results were found that the expression of GPCR5A in pancreatic cancer was significantly higher than normal pancreatic tissues, which were also verified by our immunohistochemical experiment. Compared with other types of tumor in 4 184

收稿日期 (Date of reception): 2018-09-21

通信作者 (Corresponding author): 陶卫平, Email: taowpwp@sina.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81302133)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81302133).

samples, the expression of GPCR5A was significantly higher in pancreatic cancer. Survival analysis of pancreatic cancer showed that the patients with higher level of GPCR5A showed a worse long-term prognosis. Furthermore, the correlation between the clinical sensitive of Erlotinib and elevated GPCR5A were found, which suggested that the GPCR5A may affect the regulation of chemosensitivity of Erlotinib. **Conclusion:** GPCR5A is found highly expressed in pancreatic cancer tissue and its expression has a significant impact on the prognosis and Erlotinib related chemotherapy, which is expected to be a potential molecular diagnostic and therapeutic target.

Keywords pancreatic cancer; GPCR5A; Oncomine; TCGA; Human Protein Atlas

胰腺癌是一种恶性程度极高的恶性肿瘤, 早期诊断困难, 患者5年生存率较低。在中国, 2000—2011年胰腺癌发病率呈现持续升高趋势, 而治疗也困难重重^[1]。手术切除目前仍是胰腺癌治疗的主要手段, 但受多种因素制约, 如早期发现率低、肿瘤恶化进展快、肿瘤晚期无法手术切除、肿瘤对多种化疗药物的耐药发生都导致目前总体治疗效果并不理想^[2-3]。

G蛋白偶联受体C家族5A(G protein-coupled receptor family C, member 5, group A, GPCR5A)是最早从口腔鳞癌细胞株UM-SCC-22B中发现的基因, 定位在12p12.3-p13区域, 编码的蛋白是GPCR5A蛋白^[4]。GPCR5A是一种肿瘤相关基因, 与肿瘤细胞的分化、增殖、凋亡、进展密切相关, 在肺癌^[5]、口腔鳞癌^[6]中表现为抑癌基因, 而在胃癌^[7]、肝内胆管癌、乳腺癌^[8]及大肠癌^[9]中表现为癌基因, 但目前GPCR5A在胰腺癌的研究尚少, 而且与胰腺癌生物学行为的研究更少。本研究基于生物信息学, 利用Oncomine, TCGA, Human Protein Atlas等肿瘤数据库, 重新探索胰腺癌中GPCR5A蛋白表达差异, 并研究GPCR5A与胰腺癌预后、化疗敏感性等关联。

1 对象与方法

1.1 对象

收集2017年1月至2018年1月武汉大学人民医院胰腺癌手术切除标本(癌组织23例, 癌旁组织19例), 并对组织进行病理切片, 提取组织总蛋白进行Western印迹分析, 本研究经武汉大学人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 Oncomine 数据库

Oncomine数据库是癌症基因芯片数据库和整合数据挖掘平台, 通过分析已有癌症基因

信息, 用于进行癌症与正常组织、癌症不同病理、癌症与化疗药物敏感的差异性分析。本研究搜索设置“Analysis Type: Pancreatic Cancer vs Normal Analysis; Drug Sensitivity: Chemotherapy Sensitivity; Drug Sensitivity: Targeted Therapy Sensitivity; Data Type: mRNA”。设定条件: over-expression。从Oncomine数据库筛选基因为GPCR5A后, 设定条件为Gene: GPCR5A。

1.2.2 Human Protein Atlas 数据库

人类蛋白表达图谱基于抗体标志, 组织和细胞系的免疫染色也可进行肿瘤组织蛋白差异表达分析。在本研究中, 对GPCR5A在胰腺癌组织中免疫组织化学数据进行分析(Antibody: HPA007928)。

1.2.3 String-DB 数据库

String-DB数据库是生物基因和蛋白相互作用分析的检索平台, 包含了已证实和可预测的蛋白-蛋白相互作用生物数据库。本研究检索设定“GPCR5A; Homo sapiens; medium confidence (0.400); max number of interactors to show: no more than 20 interactions”。

1.2.4 Western 印迹

将组织块剪碎, 裂解液充分裂解组织, 并离心提取总蛋白。BCA法测定总蛋白浓度, 取20 μg总蛋白经SDS-PAGE法电泳分离, 电转移蛋白至硝酸纤维素膜, 10%BSA溶液封闭。加入1:1 000稀释的GPCR5A抗体(美国Novus Biologicals公司)并4 ℃孵育过夜, TBST洗涤, 加入HRP标志的二抗室温孵育1 h, 漂洗后经ECL法显色。

1.2.5 免疫组织化学

采用SP免疫组织化学法, GPCR5A抗体(Novus Biologicals)1:100稀释, 试剂盒购自武汉博士德生物公司。免疫组织化学结果评定: 每个切片随机选择5个高倍镜视野, 按照染色强度及阳性细胞占比综合评分。染色强度评分: 弱阳性为1分, 中等阳性为2分, 强阳性为3分。阳性细

胞数占比评分: 阴性(阳性细胞数 $<5\%$)为0分, 弱阳性(阳性细胞数 $5\% \sim 25\%$)为1分, 中等阳性(阳性细胞数 $>25\% \sim 50\%$)为2分, 强阳性(阳性细胞数 $>50\%$)为3分。结果计算: 染色强度评分+阳性细胞数占比评分: <3 分为阴性; $4 \sim 6$ 分为弱阳性; >6 分为强阳性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件分析, 数据采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Oncomine 数据库分析胰腺癌过表达差异基因

通过设定筛选条件“Analysis Type: Pancreatic Cancer vs Normal Analysis; Data Type: mRNA”, 共有8个数据库满足筛选, 总共样本量322个: Badaea Pancreas ($n=78$)^[10], Buchholz Pancreas($n=38$)^[11], Grutzmann Pancreas ($n=25$)^[12], Iacobuzio-Donahue Pancreas 2 ($n=36$)^[13], Ishikawa Pancreas ($n=49$)^[14], Logsdon Pancreas ($n=27$)^[15], Pei Pancreas ($n=52$)^[16], Segara Pancreas ($n=17$)^[17]。通过对胰腺癌与正常胰腺组织的过表达差异基因进行分析, 发现GPRC5A基因在胰腺癌组织中表达显著增高, 中位秩=176.0, $P=5.05E-5$ (图1)。

通过Oncomine数据库重新设定条件“Gene: GPRC5A; Analysis Type: Pancreatic Cancer vs Normal Analysis; Data Type: mRNA”进行具体分析胰腺癌数据库中GPRC5A的表达情况, 共筛选出7个GPRC5A有差异表达数据库, 样本量共295个, 发现GPRC5A在胰腺癌组织较正常组织有显著过表达变化: Badaea Pancreas^[10]($n=78$, $P=1.25E-15$, fold change=8.222), Pei Pancreas^[16]($n=52$, $P=4.36E-9$, fold change=20.333), Segara Pancreas^[17]($n=17$, $P=5.05E-5$, fold change=8.452), Ishikawa Pancreas^[14]($n=49$, $P=4.00E-4$, fold change=2.505), Iacobuzio-Donahue Pancreas^[13]($n=36$, $P=4.98E-4$, fold change=18.047), Grutzmann Pancreas^[12]($n=25$, $P=0.014$, fold change=10.324), Buchholz Pancreas^[11]($n=38$, Pancreatic Ductal Adenocarcinoma vs Normal: $P=0.014$, fold change=1.671; Pancreatic Intraepithelial Neoplasia vs Normal: $P=0.615$, fold change=-1.071)(图2A~2H)。对上述数据库结果进行Meta分析发现, GPRC5A在胰腺癌组织中显著表

达增高($P=2.74E-4$, 图2I)。

2.2 Oncomine 数据库分析 GPRC5A 在不同肿瘤中的表达

在Oncomine数据库中以“Gene: GPRC5A; $P=0.001$; Fold change: 2; Gene rank: 10%”为条件, 分析不同肿瘤中GPRC5A在肿瘤组织和正常组织的表达, 发现GPRC5A在肿瘤组织中高表达的包括颅脑肿瘤、乳腺癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌, 表现为癌基因。在肿瘤组织GPRC5A表达下调的包括头颈部肿瘤、肾癌、肺癌、恶性间叶肿瘤, 表现为抑癌基因(图3)。

比较胰腺癌与其他肿瘤中GPRC5A基因表达差异, 设定Oncomine筛选条件为“Gene: GPRC5A; Analysis Type: Pancreatic Cancer vs Other Cancers Analysis; Data Type: mRNA”, 共有7个数据库符合条件, 并分析每个数据库中胰腺癌细胞或组织GPRC5A与其他肿瘤的表达, 发现GPRC5A在胰腺癌中表达水平较其他肿瘤明显增高: Wagner CellLine ($n=119$, $P=1.06E-13$), Barretina CellLine ($n=917$, $P=1.43E-21$), Garnett CellLine ($n=732$, $P=5.33E-9$), Wooster CellLine ($n=318$, $P=1.64E-8$), Su Multi-cancer ($n=174$, $P=2.29E-4$), Gyroffy CellLine 2 ($n=13$, $P=0.025$), Bittner Multi-cancer($n=1\ 911$, $P=0.007$)(图4A~4G)。对数据进行Meta分析比较, GPRC5A在胰腺癌组织中显著表达增高($P=1.64E-8$, 图4H)。

2.3 Human Protein Atlas 数据库分析 GPRC5A 胰腺癌组织中病理表现

Human Protein Atlas数据库中共分析176例患者的胰腺癌组织, 171例正常人胰腺组织。通过GPRC5A免疫组织化学抗体(No. HPA007928)分析胰腺癌组织芯片与正常胰腺组织的表达, 可见胰腺癌组织中GPRC5A蛋白呈现明显中等强度染色, 正常胰腺组织中极少部分弱阳性表达, 大部分未表达(图5A)。在武汉大学人民医院收集的临床标本中, GPRC5A蛋白在胰腺癌组织中表达强度为: 强阳性11例, 弱阳性9例, 无染色3例; 在癌旁组织中无染色16例, 弱阳性染色3例(图5B)。Western印迹法验证GPRC5A在胰腺癌及癌旁组织的蛋白表达, 可见癌组织中GPRC5A呈现明显增高趋势(图5C)。由此在蛋白表达水平可进一步证实, 胰腺癌组织中GPRC5A呈现明显高表达。

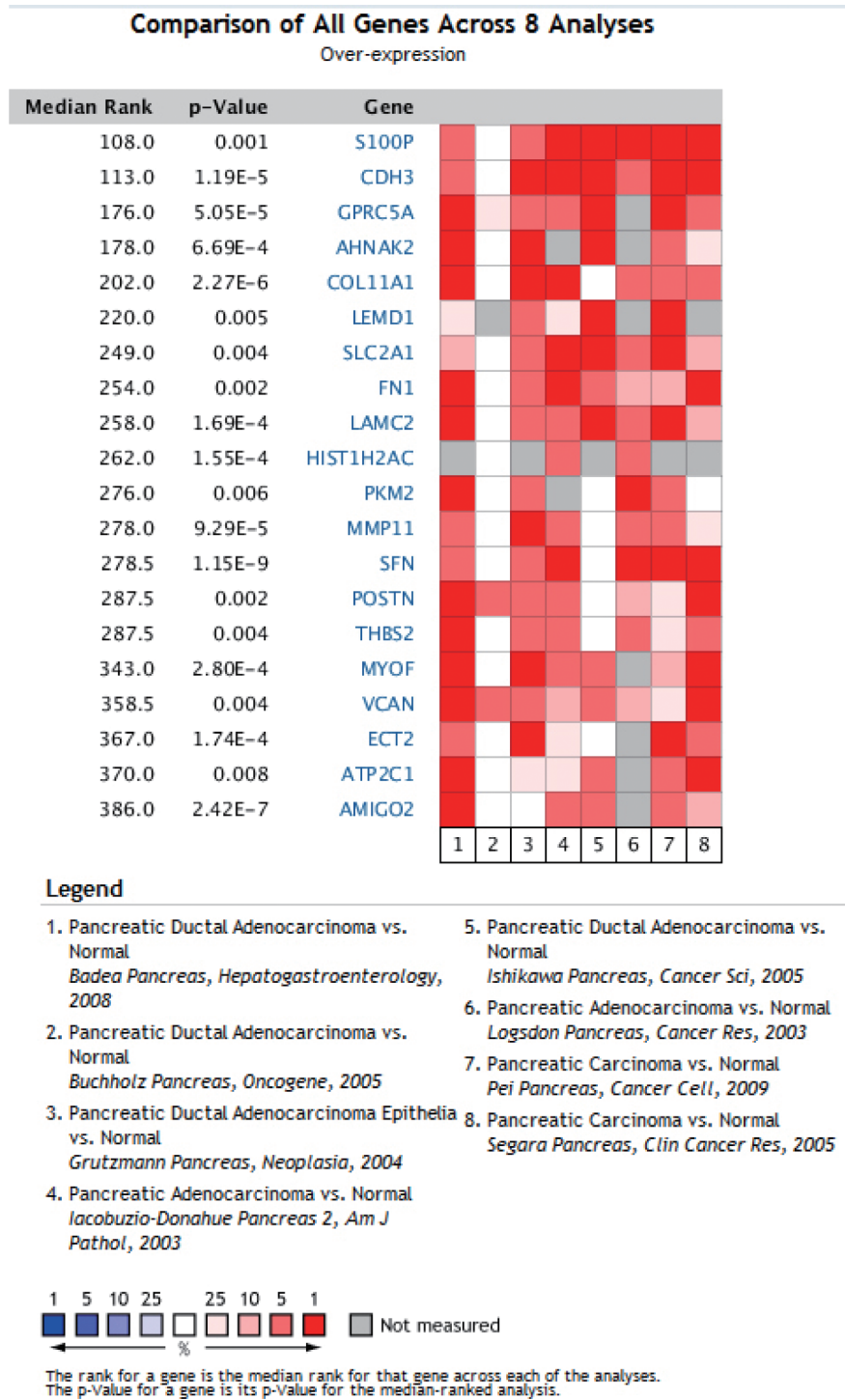


图1 Oncomine数据库中胰腺癌过表达差异基因筛选
 Figure 1 Screening of differentially over-expressed genes in Oncomine

2.4 GPRC5A 基因表达与胰腺癌患者预后分析

上述分析证实胰腺癌中GPRC5A呈明显高表达。为进一步分析GPRC5A表达与胰腺癌患者远期预后的关系，本研究提取TCGA数据库GPRC5A mRNA表达丰值，分为高表达组和低表达组。

用Kaplan-Meier分析患者预后情况，结果显示：GPRC5A表达与胰腺癌患者预后存在明显相关性，而且高表达组患者病死率较高，预后较差 (P=0.000389, 图6)。

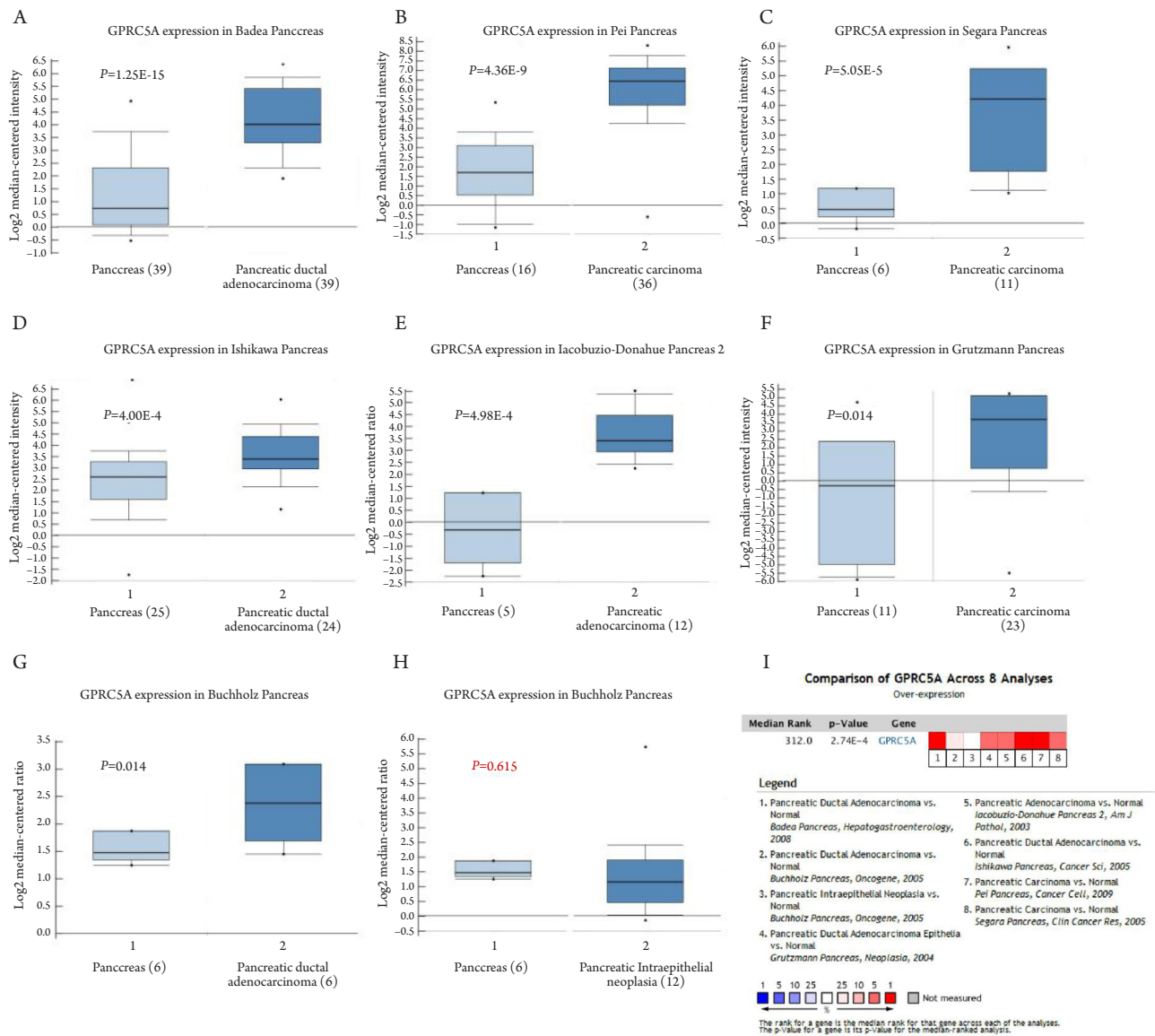


图2 Oncomine数据库中分析GPRC5A mRNA在8组数据集中具体表达差异

Figure 2 Specific expression differences of GPRC5A mRNA in 8 data sets were analyzed in Oncomine

8个不同数据集中GPRC5A mRNA在肿瘤组织vs正常组织的分析, 其中数据集分别为: (A)Badea Pancreas数据集; (B)Pei Pancreas数据集; (C)Segara Pancreas数据集; (D)Ishikawa Pancreas数据集; (E)Iacobuzio-Donahue Pancreas 2数据集; (F)Grutzmann Pancreas数据集; (G)Buchholz Pancreas数据集; (H)Buchholz Pancreas数据集; (I)对8个数据集中GPRC5A mRNA的差异表达进行Meta分析。

Analysis the levels of GPRC5A mRNA between the pancreatic cancer tissues and normal pancreas in 8 datasets: (A) Badea Pancreas dataset; (B) Pei Pancreas dataset; (C) Segara Pancreas dataset; (D) Ishikawa Pancreas dataset; (E) Iacobuzio-Donahue Pancreas 2 dataset; (F) Grutzmann Pancreas dataset; (G) Buchholz Pancreas dataset; (H) Buchholz Pancreas dataset; (I) Meta-analysis of GPRC5A mRNA across the 8 datasets.

2.5 GPRC5A 蛋白相互作用网络

在String-DB数据库中, 按照实验方法中设定条件, 进行检索分析GPRC5A蛋白相互作用网络, 共发现10个蛋白与GPRC5A有较为确定的关联, 分别为: GRM2, ACTR2, EGTR, NOLC1,

GTF2F2, HSPA9, E1F4A1, MPV17, SLC25A3, TBXAS1(图7A), 其中共表达分析可见GRM2, ACTR2, EGFR蛋白与GPRC5A关系更为密切, 提示GPRC5A可能参与肿瘤的运动转移、增殖等生物学行为。

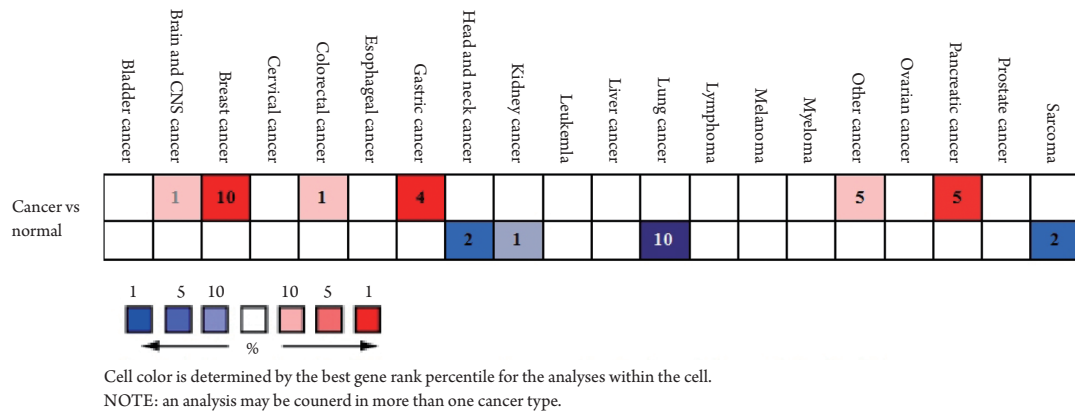


图3 GPRC5A在Oncomine数据库所有肿瘤中的差异表达分析
Figure 3 Different expression analysis of GPRC5A mRNA in Oncomine

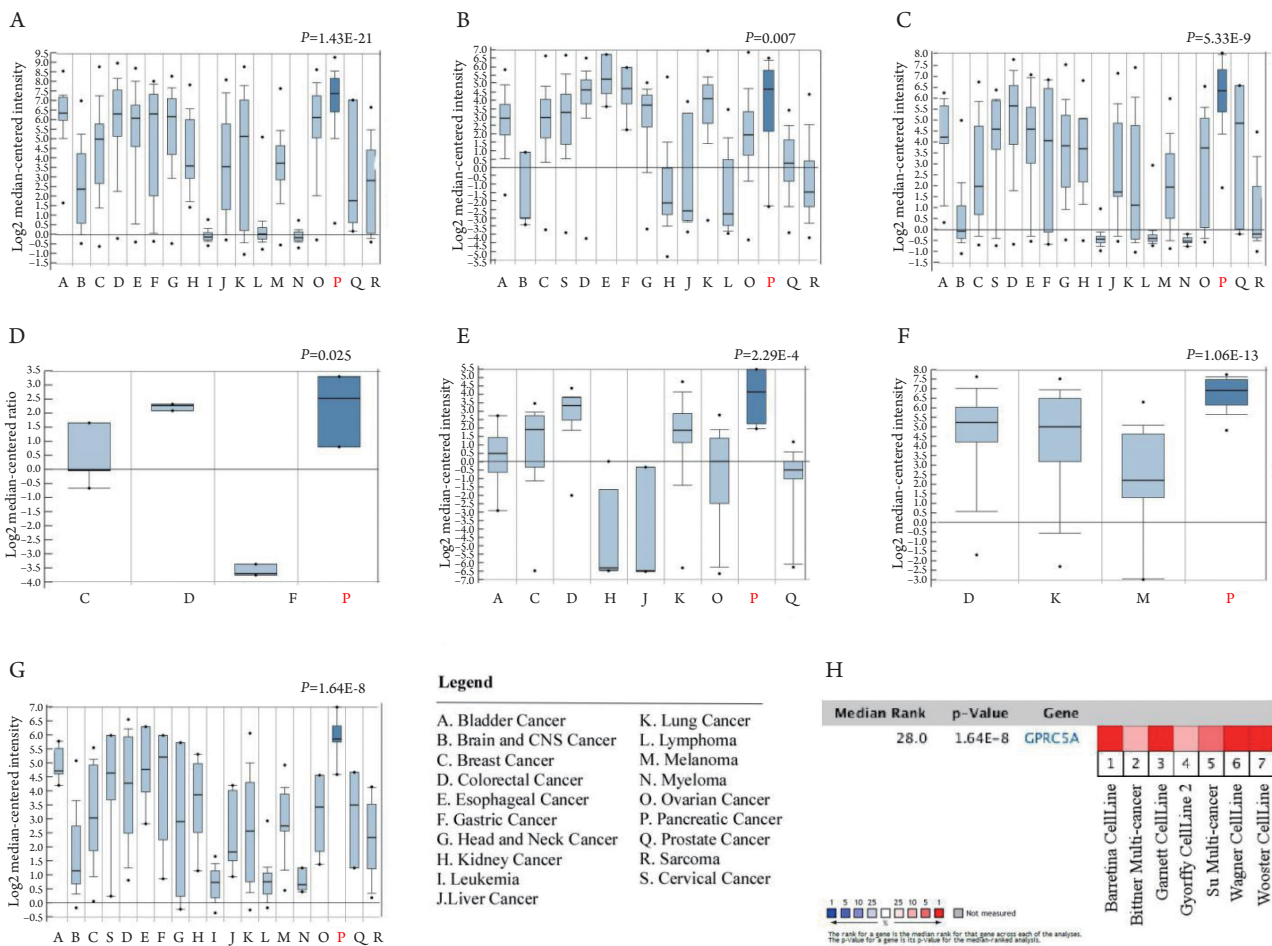


图4 Oncomine数据库分析胰腺癌GPRC5A mRNA与其他肿瘤的表达差异

Figure 4 Different expression of GPRC5A mRNA between pancreatic cancer and other tumors in Oncomine

7个数据集中分别分析胰腺癌细胞或组织中GPR5A的表达的差异分析，数据集分别是：(A)Barretina CellLine数据集；(B)Bittner Multi-cancer数据集；(C)Garnett CellLine数据集；(D)Gyorffy CellLine 2数据集；(E)Su Multi-cancer数据集；(F)Wagner CellLine数据集；(G)Wooster CellLine数据集；(H)GPRC5A在胰腺癌与其他肿瘤表达差异的Meta分析。

Differences in GPR5A expression in pancreatic cancer cells or tissues were analyzed in 7 datasets: (A) Barretina CellLine dataset; (B) Bittner Multi-cancer dataset; (C) Garnett CellLine dataset; (D) Gyorffy CellLine 2 dataset; (E) Su Multi-cancer dataset; (F) Wagner CellLine dataset; (G) Wooster CellLine dataset; (H) Meta-analysis of GPRC5A mRNA in 7 datasets.

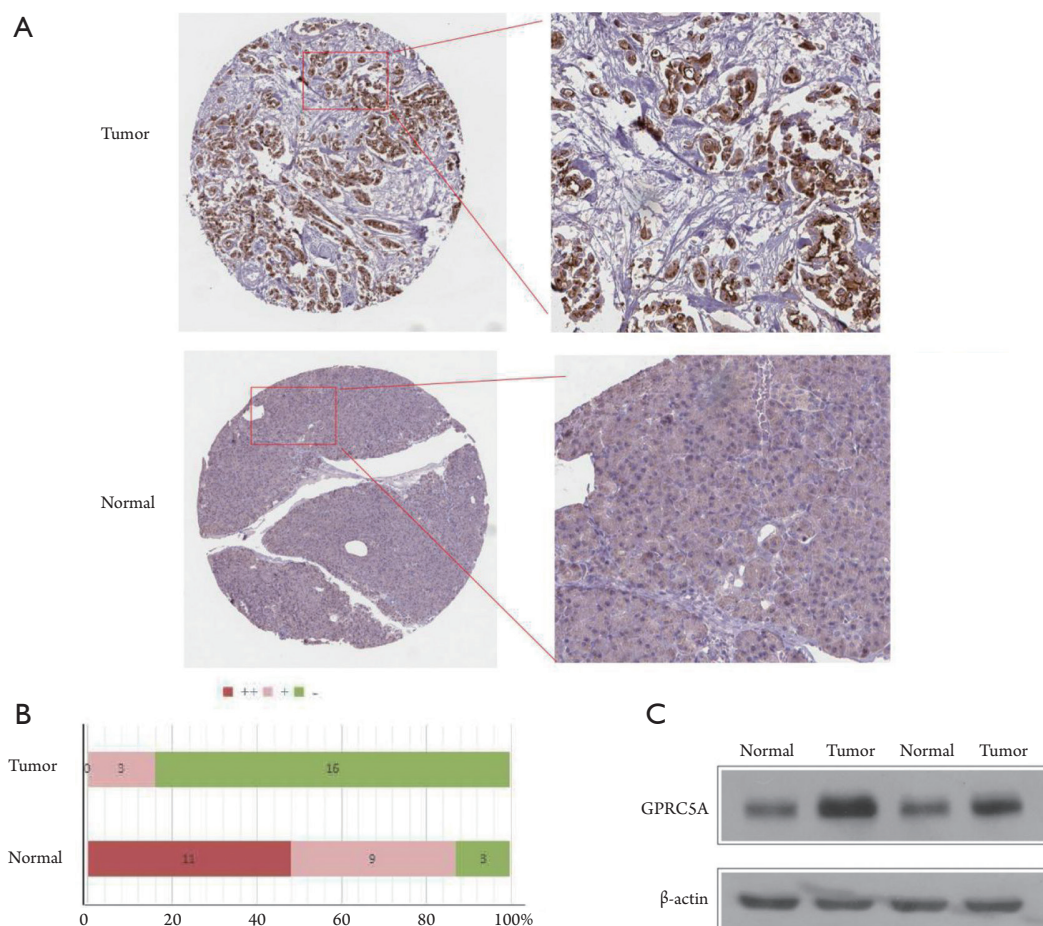


图5 Human Protein Atlas数据库中GPRC5A在胰腺癌组织与正常组织中表达分析

Figure 5 GPRC5A protein over-expressed in pancreatic cancer tissues compared with normal pancreas

(A) GPRC5A蛋白在胰腺癌组织、正常胰腺组织中的表达(IHC, 左 $\times 40$, 右 $\times 100$); (B) GPRC5A免疫组织化学表达强度分析; (C) Western印迹分析GPRC5A在胰腺癌组织中高表达。

(A) Expression of GPRC5A in pancreatic cancer and normal pancreas (IHC, left $\times 40$, right $\times 100$; (B) Immunohistochemical staining intensity of GPRC5A; (C) Western blot analysis showed that GPRC5A was highly expressed in pancreatic cancer tissues.

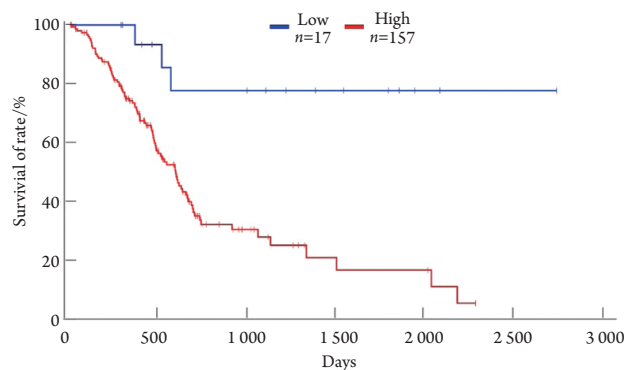


图6 TCGA数据库中GPRC5A表达与胰腺癌预后之间的生存曲线

Figure 6 Overall survival curve of GPRC5A expression in patients with pancreatic cancer in TCGA database

2.6 GPRC5A 与胰腺癌化疗敏感性的研究

采用Oncomine数据库, 设定筛选条件“Gene: GPRC5A; Cancer Type: Pancreatic Cancer; Data Type: mRNA; Drug Sensitivity: Chemotherapy Sensitivity; Drug Sensitivity: Targeted Therapy Sensitivity”, 对胰腺癌临床常用化疗药物及靶向药物分别与GPRC5A的表达进行相关性分析。结果显示: 胰腺癌对靶向药物厄洛替尼(Erlotinib)的敏感性与GPRC5A mRNA水平有一定相关性, 对厄洛替尼治疗敏感的胰腺癌伴有GPRC5A的低表达, 而厄洛替尼耐药组GPRC5A表达明显增高。厄洛替尼抑制表皮生长因子(epidermal growth factor, EGFR)酪氨酸激酶胞内磷酸化, 而GPRC5A与EGFR蛋白关系密切, 因此可以假设GPRC5A参与厄洛替尼的作用机制, 并对厄洛替尼的治疗敏感性起关键作用。

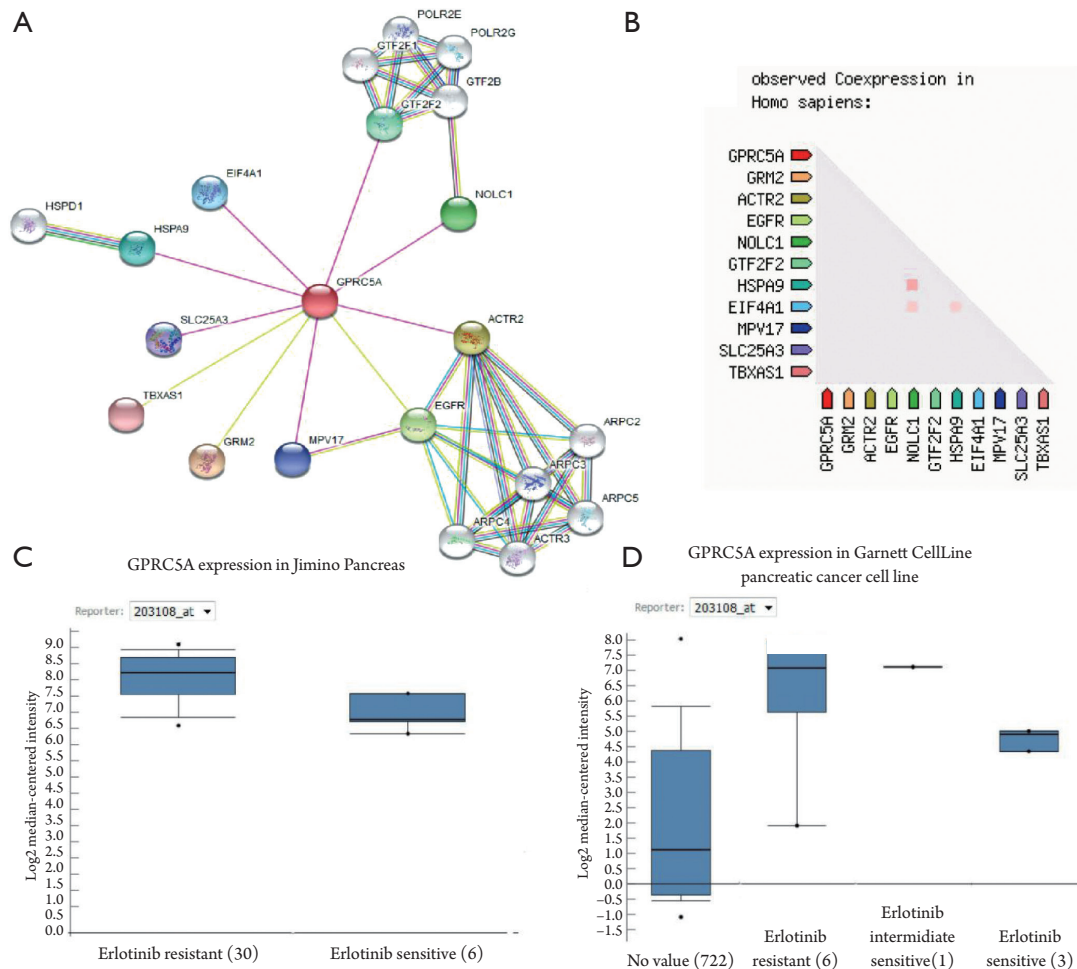


图7 与GPRC5A基因表达相关的蛋白网络图、共表达分析、厄洛替尼耐药相关性分析

Figure 7 Analysis of GPRC5A gene associated protein network diagram, co-expression and Erlotinib resistance

(A)在String数据库中分析人体中与GPRC5A基因表达相关的蛋白网络图；(B)与GPRC5A基因有显著共表达关系基因分析；(C)Jimino Pancreas数据集；(D)Garnett CellLine数据集中胰腺癌组织、细胞系对厄洛替尼耐药性与GPRC5A基因表达关系分析。

(A) GPRC5A gene associated co-expression protein interaction networks in String dataset; (B) The differential degrees of co-expressed genes of GPRC5A in String dataset; (C) Jimino Pancreas dataset; (D) Garnett CellLine dataset indicated the correlation between GPRC5A expression and Erlotinib resistance.

3 讨论

目前胰腺癌的发病率在不断增加，但其预后不佳，而且胰腺癌与遗传因素密切相关，目前共发现大约有342个易感基因(<http://rgd.mcg.edu/wg/portals/>)。有关GPRC5A与癌症间的相关性越来越受到关注^[18]。有学者^[19]通过TaqMan qPCR分析发现该基因在胰腺癌中高表达，猜测其在胰腺癌发生发展中有举足轻重的作用。

GPRC5A位于12p12.3-p13区域，属于GPCR家族，又称为RAI3, TIG1, RAIG1, GPCR5A, PEIG-1，其表达的蛋白类似于G蛋白偶联受体，

在细胞增殖和细胞周期调节中发挥重要作用。然而，GPRC5A对不同肿瘤细胞的影响各不相同，研究^[20-21]证实GPRC5A蛋白主要在肺小细胞肺癌中低表达，其癌组织中GPRC5A的表达明显低于正常组织。而在其他肿瘤中发现GPRC5A基因呈现高表达，如乳腺癌^[22]、胃癌^[23]。鉴于GPRC5A在不同肿瘤中存在差异性表达，且GPR蛋白家族作为细胞信号转导的重要途径，本研究对比了CPRC5A在不同癌组织中的表达，发现其在胰腺癌中表达水平较其他肿瘤明显增高。更为有趣的是，某些癌细胞类型具有“GPCR特征”，可作为此类肿瘤诊断的标志，如内乳腺癌中的GPR161^[24]、胰腺癌中

GPRC5A^[25], 且已有近40%的GPCR靶向药物用于临床治疗^[26]。

Insel等^[19]证实GPRC5A在胰腺癌细胞中高表达。本研究通过数据库资源, 对比分析了GPRC5A的表达, 进一步证实了Insel等^[19]的结论。本研究利用Human Protein Atlas数据库, 采用GPRC5A免疫组织化学抗体分析胰腺癌组织芯片与正常胰腺组织的表达, 发现在胰腺癌组织中GPRC5A蛋白呈现明显中等强度染色, 正常胰腺组织中极少部分弱阳性表达。此外, 本研究通过武汉大学人民医院小样本队列, 采用Western印迹法测定GPRC5A在胰腺癌及癌旁组织的蛋白表达, 进一步验证了上述结论。

随着医疗技术及器械的进步, 目前对胰腺癌的诊疗手段也有了很大提高, 但患者5年生存率依旧不高。有研究^[27]发现高表达GPRC5A的胰腺癌患者生存周期更短。本研究通过Kaplan-Meier进行患者生存周期分析, 进一步探讨了GPRC5A与患者生存时间的关系, 结果显示: GPRC5A高表达组患者病死率更高, 预后更差。表明若能够降低胰腺癌患者GPRC5A的表达, 或可能改善其预后。这也为临床分子靶向药物的研制提供了理论依据。

此外, GPRC5A在细胞内信号转导中起重要调节作用。一些关于肺癌的研究^[21,28]显示: 全身性敲除小鼠GPRC5A, 小鼠会自发性发展为肺癌, 对其机制研究发现GPRC5A缺失可能通过激活NF- κ B, 促进肺内炎症因子和趋化因子增加, 促进肺癌的发生。有学者^[27]指出: GPRC5A在正常胰腺组织中表达低, 在胰腺癌中呈现高表达, 认为该基因可能独立于ERK, 调节STAT3信号通路, 促进了胰腺肿瘤细胞的增生。本研究对GPRC5A蛋白进行相互作用研究分析, 发现GRM2, ACTR2, EGFR蛋白与GPRC5A关系更为密切, 推测GPRC5A可能与这些蛋白共同作用, 促进肿瘤的生物行为。

化疗药物仍然是晚期胰腺癌治疗的重要方法, 对于药物的选择是个体化治疗的重要环节, 特别是靶向抗肿瘤药物的临床广泛应用。GPRC5A或可作为胰腺癌精准治疗的新靶点。研究^[29]显示: 胰腺癌细胞中敲除GPRC5A基因可增加肿瘤对吉西他滨、奥沙利铂和氟尿嘧啶等药物的敏感性。本研究分析了GPRC5A对目前大多数胰腺癌靶向药物、化疗药物的敏感性关系, 发现GPRC5A与靶向药物厄洛替尼治疗胰腺癌敏感性有密切关联, 其中GPRC5A低表达的患者对厄洛替尼更为敏感。由此推测GPRC5A通过某种途径参与了靶向药物厄洛替尼的代谢, 而且可为后续胰腺癌个体化

用药提供理论依据。

综上, 本研究基于Oncomine, TCGA, Human Protein Atlas等基因数据库, 提出GPRC5A在胰腺癌组织中高表达, 且与预后相关, 为胰腺癌精准诊疗提供了生物信息基础。

参考文献

1. Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
2. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(4): 332-348.
3. Halbrook CJ, Lyssiotis CA. Employing metabolism to improve the diagnosis and treatment of pancreatic cancer[J]. Cancer Cell, 2017, 31(1): 5-19.
4. Cheng Y, Lotan R. Molecular cloning and characterization of a novel retinoic acid-inducible gene that encodes a putative G protein-coupled receptor[J]. J Biol Chem, 1998, 273(52): 35008-35015.
5. Zhong S, Yin H, Liao Y, et al. Lung tumor suppressor GPRC5A binds EGFR and restrains its effector signaling[J]. Cancer Res, 2015, 75(9): 1801-14.
6. Liu S, Ye D, Wang T, et al. Repression of GPRC5A is associated with activated STAT3, which contributes to tumor progression of head and neck squamous cell carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2017, 17: 34.
7. Liu H, Zhang Y, Hao X, et al. GPRC5A overexpression predicted advanced biological behaviors and poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(1): 503-510.
8. Yang L, Ma T, Zhang J. GPRC5A exerts its tumor-suppressive effects in breast cancer cells by inhibiting EGFR and its downstream pathway[J]. Oncol Rep, 2016, 36(5): 2983-2990.
9. Greenhough A, Bagley C, Heesom KJ, et al. Cancer cell adaptation to hypoxia involves a HIF-GPRC5A-YAP axis[J]. EMBO Mol Med, 2018, 10(11).
10. Badaea L, Herlea V, Dima SO, et al. Combined gene expression analysis of whole-tissue and microdissected pancreatic ductal adenocarcinoma identifies genes specifically overexpressed in tumor epithelia[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(88): 2016-2027.
11. Buchholz M, Braun M, Heidenblut A, et al. Transcriptome analysis of microdissected pancreatic intraepithelial neoplastic lesions[J]. Oncogene, 2005, 24(44): 6626-6636.
12. Grützmann R, Pilarsky C, Ammerpohl O, et al. Gene expression profiling of microdissected pancreatic ductal carcinomas using high-density DNA microarrays[J]. Neoplasia, 2004, 6(5): 611-622.
13. Iacobuzio-Donahue CA, Maitra A, Olsen M, et al. Exploration of global gene expression patterns in pancreatic adenocarcinoma using cDNA

- microarrays[J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(4): 1151-1162.
14. Ishikawa M, Yoshida K, Yamashita Y, et al. Experimental trial for diagnosis of pancreatic ductal carcinoma based on gene expression profiles of pancreatic ductal cells[J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(7): 387-393.
 15. Logsdon CD, Simeone DM, Binkley C, et al. Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2649-2657.
 16. Pei H, Li L, Fridley BL, et al. FKBP51 affects cancer cell response to chemotherapy by negatively regulating Akt[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 259-266.
 17. Segara D, Biankin AV, Kench JG, et al. Expression of HOXB2, a retinoic acid signaling target in pancreatic cancer and pancreatic intraepithelial neoplasia[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(9): 3587-3596.
 18. Zhou H, Rigoutsos I. The emerging roles of GPRC5A in diseases[J]. *Oncoscience*, 2014, 1(12): 765-776.
 19. Insel PA, Sriram K, Wiley SZ, et al. GPCRomics: GPCR expression in cancer cells and tumors identifies new, potential biomarkers and therapeutic targets[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 431.
 20. Kadara H, Fujimoto J, Men T, et al. A Gprc5a tumor suppressor loss of expression signature is conserved, prevalent, and associated with survival in human lung adenocarcinomas[J]. *Neoplasia*, 2010, 12(6): 499-505.
 21. Tao Q, Fujimoto J, Men T, et al. Identification of the retinoic acid-inducible Gprc5a as a new lung tumor suppressor gene[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(22): 1668-1682.
 22. Nagahata T, Sato T, Tomura A, et al. Identification of RAI3 as a therapeutic target for breast cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2005, 12(1): 65-73.
 23. Cheng L, Yang S, Yang Y, et al. Global gene expression and functional network analysis of gastric cancer identify extended pathway maps and GPRC5A as a potential biomarker[J]. *Cancer Lett*, 2012, 326(1): 105-113.
 24. Feigin ME, Xue B, Hammell MC, et al. G-protein-coupled receptor GPR161 is overexpressed in breast cancer and is a promoter of cell proliferation and invasion[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(11): 4191-4196.
 25. Zhou H, Telonis AG, Jing Y, et al. GPRC5A is a potential oncogene in pancreatic ductal adenocarcinoma cells that is upregulated by gemcitabine with help from HuR[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2294.
 26. Gentry PR, Sexton PM, Christopoulos A. Novel allosteric modulators of G protein-coupled receptors[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(32): 19478-19488.
 27. Jahny E, Yang H, Liu B, et al. The G protein-coupled receptor RAI3 is an independent prognostic factor for pancreatic cancer survival and regulates proliferation via STAT3 phosphorylation[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170390.
 28. Deng J, Fujimoto J, Ye XF, et al. Knockout of the tumor suppressor gene Gprc5a in mice leads to NF-kappaB activation in airway epithelium and promotes lung inflammation and tumorigenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2010, 3(4): 424-437.
 29. Liu B, Yang H, Pilarsky C, et al. The effect of GPRC5a on the proliferation, migration ability, chemotherapy resistance, and phosphorylation of GSK-3 β in pancreatic cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(7): E1870.

本文引用: 伍龙, 袁静萍, 叶俊杰, 程彦磊, 李源, 陶卫平. 基于数据挖掘分析GPRC5A在胰腺癌中的表达及意义[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(2): 252-261. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.004

Cite this article as: WU Long, YUAN Jingping, YE Junjie, CHENG Yanlei, LI Yuan, TAO Weiping. Expression and significance of GPRC5A in pancreatic cancer utilizing datasets[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 252-261. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.004