

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research脑肿瘤患儿 *WTAP* rs7766006 位点遗传多态性
与化疗毒性及临床预后的相关性研究Associations of *WTAP* rs7766006 polymorphisms on chemotherapy toxicities and
clinical prognosis in children with brain tumors刘正跃¹, 孟令嘉¹, 闫 安¹,
李 苗^{1,2}, 王淑梅¹(1. 首都医科大学 附属北京世纪坛医院 药学部,
北京 100038; 2. 首都医科大学 附属北京世纪坛
医院 儿科, 北京 100038)LIU Zheng - yue¹, MENG Ling - jia¹,
YAN An¹, LI Miao^{1,2},
WANG Shu - mei¹(1. Department of Pharmacy, Beijing
Shijitan Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100038, China;
2. Department of Pediatrics, Beijing
Shijitan Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100038, China)基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(81872926)作者简介: 刘正跃(1994 -), 药师, 从事药事管
理方面的工作和研究通信作者: 王淑梅, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (010)63926368
E - mail: wangshumei1980@126.com

摘要:目的 探讨脑肿瘤儿童 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(*WTAP*)rs7766006 位点遗传多态性对化疗毒性和临床预后的影响。**方法** 将在我院进行化疗的脑肿瘤患儿入选为研究对象,应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱平台完成患儿 rs7766006 位点基因型检测,收集化疗不良反应和肿瘤进展情况等临床资料,分析 *WTAP* rs7766006 G > T 多态性与化疗毒性和无进展生存期(PFS)的相关性,基于生物信息学分析探索 *WTAP* 在脑肿瘤中的表达及预后意义,以及 rs7766006 G > T 多态性调控 *WTAP* 表达的潜在机制。**结果** 在纳入的 107 例脑肿瘤患儿群体中,rs7766006 GG 纯合型、GT 杂合型和 TT 纯合型分别占比 40.19% (43 例/107 例)、44.86% (48 例/107 例)和 14.95% (16 例/107 例);G 和 T 等位基因分别占比 62.62% (134 例/214 例)和 37.38% (80 例/214 例)。GG、GT 和 TT 基因型组患儿的黏膜炎发生率分别为 53.49% (23 例/43 例)、27.08% (13 例/48 例)和 43.75% (7 例/16 例),3 组的凝血障碍发生率分别为 18.61% (8 例/43 例)、2.08% (1 例/48 例)和 6.25% (1 例/16 例),GG 与 GT 基因型相比以上 2 种化疗毒性的发生率,在统计学上差异均有统计学显著意义(均 $P < 0.05$),3 组间其余化疗毒性的发生率在统计学上差异均无统计学显著意义(均 $P > 0.05$)。GG、GT 和 TT 基因型组患儿的疾病进展发生率分别为 65.12% (28 例/43 例)、43.75% (21 例/48 例)和 62.50% (10 例/16 例),GG 基因型患儿发生疾病进展的风险显著高于 GT 基因型患儿($P < 0.05$)。生信分析结果显示,脑肿瘤组织和正常对照组中 *WTAP* 的表达分别为 6.00 ± 0.66 和 4.63 ± 1.34 ($P < 0.001$),*WTAP* 高表达组和低表达组的中位总生存期分别为 537 和 2 835 d ($P < 0.001$)。rs7766006 位点处于外显子剪接增强子区域内,可能通过影响可变剪接调控 *WTAP* 基因表达。**结论** *WTAP* rs7766006 GG 基因型可能是脑肿瘤患儿发生黏膜炎、凝血障碍和疾病进展的危险因素。

关键词: 脑肿瘤; Wilms 肿瘤 1 相关蛋白; 单核苷酸多态性; 化疗毒性; 预后

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.07.004

中图分类号: R739.41

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)07-0920-07

Abstract: Objective To explore the effects of Wilms tumor 1 - associating protein (*WTAP*) rs7766006 polymorphisms on chemotherapy toxicities and clinical prognosis in children with brain tumors. **Methods**

Pediatric patients with brain tumors who received chemotherapy at our hospital were included as study subjects. Matrix - assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry was used for *WTAP* rs7766006 genotyping. Clinical data collected included chemotherapy toxicities and tumor progression. The associations of *WTAP* rs7766006 G > T polymorphisms with chemotherapy toxicities and progression - free

survival (PFS) were analyzed. The expression of *WTAP* in brain tumors and its prognostic significance, and the potential mechanism of rs7766006 G > T polymorphisms in *WTAP* expression were explored based on bioinformatics methods. **Results** Among the 107 children with brain tumors included, the rs7766006 GG homozygous, GT heterozygous, and TT homozygous genotypes accounted for 40.19% (43 cases/107 cases), 44.86% (48 cases/107 cases) and 14.95% (16 cases/107 cases), respectively. The frequencies of G and T alleles were 62.62% (134 cases/214 cases) and 37.38% (80 cases/214 cases) respectively. The incidence rates of mucositis in the GG, GT, and TT genotype groups were 53.49% (23 cases/43 cases), 27.08% (13 cases/48 cases) and 43.75% (7 cases/16 cases), respectively. The incidence rates of coagulation disorders in three groups were 18.61% (8 cases/43 cases), 2.08% (1 case/48 cases) and 6.25% (1 case/16 cases), respectively. The difference in the incidence rates of the two chemotherapy toxicities mentioned above between the GG and GT genotypes was statistically significant (all $P < 0.05$). However, there were no significant differences in the incidence of other chemotherapy toxicities among the three groups (all $P > 0.05$). The disease progression rates for the GG, GT, and TT genotype groups were 65.12% (28 cases/43 cases), 43.75% (21 cases/48 cases), and 62.50% (10 cases/16 cases), respectively. The risk of disease progression in children with the GG genotype was significantly higher than in those with the GT genotype ($P < 0.05$). Bioinformatics analysis showed that the *WTAP* expression in brain tumors 6.00 ± 0.66 was significantly higher than that in normal tissues 4.63 ± 1.34 ($P < 0.001$). The median overall survivals for the *WTAP* high-expression group and the low-expression group were 537 and 2 835 days, respectively ($P < 0.001$). The rs7766006 polymorphism was located in the exonic splicing enhancer site and possibly regulated *WTAP* expression by affecting alternative splicing. **Conclusion** *WTAP* rs7766006 GG genotype might be a risk factor for oral mucositis, coagulation disorders, and progression in children with brain tumors.

Key words: brain tumor; Wilms tumor 1 – associating protein; single nucleotide polymorphism; chemotherapy toxicity; prognosis.

近年来,脑肿瘤已成为儿童期最为重要的中枢神经系统恶性肿瘤之一,严重威胁患儿的生存率和生活质量,对家庭及社会造成巨大负担^[1]。尽管多学科协作促进了早期诊断和综合治疗策略的发展,但由于肿瘤生物学异质性及血脑屏障的存在,化疗药物的疗效受限,且伴随不良反应频发,亟需探索更为精准的治疗与管理策略^[2]。研究表明,肿瘤相关基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可影响肿瘤的发生、发展及对治疗的反应^[3]。Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(Wilms tumor 1 – associating protein, *WTAP*)作为 N6 – 甲基腺苷(N6 – methyladenosine, m⁶A)修饰的重要调控因子,其表达异常与肿瘤进展密切相关^[4]。目前关于 *WTAP* 基因多态性与肿瘤风险和预后的研究主要集中于肝母细胞瘤、神经母细胞瘤、卵巢及肾脏肿瘤等,部分证据提示 *WTAP* 基因变异与某些肿瘤的易感性及基因表达水平相关^[5]。然而, *WTAP* 基因及其多态性在儿童脑肿瘤中的作用机制尚不明确,特别是其对化疗毒性及临床预后的潜在影响缺乏系统研究。为此,本研究聚焦于 *WTAP* 基因 rs7766006 位点在中国脑肿瘤儿童中的遗传变异特征,旨在通过基因型分析、临床数据整合与

生物信息学方法,探讨其与化疗毒性及临床预后的关联,以期儿童脑肿瘤的个体化治疗与精准医学发展提供依据。

材料、对象与方法

1 病例选择

2019 年 1 月至 2023 年 12 月以本院儿科进行化疗的脑肿瘤患儿为研究对象。本研究经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会的批准[伦理批号:sjtkyll-lx-2023(053)]。

诊断与入选标准 ①2019 年 1 月至 2023 年 12 月就诊于本院儿科;②经病理或核磁检查确诊为脑肿瘤;③年龄不超过 18 周岁,性别不限;④接受以环磷酰胺、长春新碱、铂类、大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗方案。

排除标准 ①*WTAP* rs7766006 G > T 基因分型不成功者;②病例资料不完整者。

2 药品、试剂与仪器

注射用环磷酰胺,规格:每瓶 0.2 g,生产批号:OD380A、1B454A,注册证号:国药准字 HJ20160467,

德国 Allergopharma GmbH 公司生产;注射用硫酸长春新碱,规格:每支 1 mg,生产批号:2011V1、2104V5,批准文号:国药准字 H44021772,广东深圳万乐药业公司生产;甲氨蝶呤注射液,规格:每支 1 000 mg,生产批号:DW1604、ER2345,注册证号:国药准字 HJ20140206,澳大利亚辉瑞制药公司生产;卡铂注射液,规格:每支 100 mg,生产批号:BB2J0044、BB2J1068,批准文号:国药准字 H20227082,依托泊苷注射液,规格:每支 0.1 g,生产批号:BB1K0015、BB1K1027,批准文号:国药准字 H20143143,均由山东齐鲁制药有限公司生产;脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)提取试剂盒,美国 Qiagen 公司生产。

基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)系统,美国 Sequenom 公司产品;GeneAmp® 9700 型聚合酶链式反应仪,美国 ABI 公司产品。

3 分组与治疗方法

本研究中脑肿瘤患儿共接受 12 个疗程化疗,化疗方案包括:①环磷酰胺($800 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1~3 天)和长春新碱($1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1 天),共 3 个疗程(第 1、5 和 9 疗程),②甲氨蝶呤($5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$,静脉滴注 24 h)和长春新碱($1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1 天),共 6 个疗程(第 2、3、6、7、10 和 11 疗程),③卡铂($200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1~3 天)和依托泊苷($150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1~3 天),共 3 个疗程(第 4、8 和 12 疗程),每疗程 21 d。按照 WTAP rs7766006 位点基因型分为 GG、GT 和 TT 3 组。

4 观察指标与疗效判定

WTAP rs7766006 位点 G>T 基因型分析 按照既往文献的方法^[6],从外周血中提取基因组 DNA,通过 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳鉴定 DNA 的完整性。通过 MALDI-TOF-MS 法进行基因型检测,所用引物分别为 ACGTTGGATGCTTTTGCCTTTCACAGACTC、ACGTTGGATGAAGTTGATCGCTGGGTCTAC 和 AAG-CAAGTCCAGCAGCC,实验操作细节同既往研究^[6]。

生物信息学分析 本研究自加州大学圣克鲁兹分校(University of California, Santa Cruz, UCSC)基因组浏览器数据库(<https://xenabrowser.net/>)中下载了经统一标准化的癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)脑肿瘤患者($n=662$)和基因型-组织表达(genotype-tissue expression, GTEx)正常对照的 WTAP 基因表达数据,进行 WTAP 的差异表达分析;以 6.23 为截断值^[7],将脑肿瘤患者分成 WTAP 高低表达两组,分析 2 组的预后差异。采用 SNP 信息网络服务

器(SNPinfo Web Server)数据库(<https://snpinfo.niehs.nih.gov/>)对 rs7766006 进行功能注释。

安全性评价 本研究分析的安全性指标包括在脑肿瘤患儿化疗过程中观察到的血液系统、消化系统、肝脏、肾脏、心脏、电解质、皮疹、黏膜炎等方面的不良事件,依据当前通用的药物不良事件术语评定标准 5.0 版进行判定。

预后指标 预后指标为无进展生存期(progression-free survival, PFS),从患者开始接受治疗开始计时,直到首次记录到肿瘤进展或患者死亡为止,数据取自医院电子病历系统。

5 统计学处理

用 Graphpad Prism 9.0 版和 R 软件 4.2.1 版本进行统计分析,统计分析均基于双尾,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验分析 rs7766006 位点 G>T 多态性分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡、不同肿瘤类型之间的基因型和等位基因分布差异以及不同基因型间的化疗毒性发生率比较。采用单因素和多因素 Cox 回归分析各变量与 PFS 的相关性。采用 Mann-Whitney 检验分析 WTAP 在脑肿瘤和正常组织中的表达差异。采用 Log rank 检验分析 WTAP 高低表达 2 组之间的预后差异。

结 果

1 一般资料

本研究共纳入脑肿瘤患儿 107 例(男 63 例、女 44 例;汉族 102 例,少数民族 5 例),其中室管膜瘤(ependymoma, EPN)25 例,髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)65 例,其他脑肿瘤 17 例,世界卫生组织(World Health Organization, WHO) I-II 级 23 例,III-IV 级 84 例。就诊时的中位年龄为 3.00 (2.00, 7.00) 岁。WTAP rs7766006 位点 GG、GT 和 TT 基因型组之间的年龄、性别、民族、肿瘤类型、世界卫生组织分级、化疗方案和手术切除类型等一般比较在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 WTAP 在脑肿瘤中的作用分析

生信分析显示,脑肿瘤组织中 WTAP 的表达为 6.00 ± 0.66 显著高于正常对照的 4.63 ± 1.34 ($P<0.001$),见图 1。WTAP 高表达组的中位总生存期为 537 d 显著劣于低表达组的 2 835 d ($P<0.0001$),见图 2。

3 *WTAP* rs7766006 位点 G > T 基因型在脑肿瘤患儿中的分布结果

在 107 例脑肿瘤患儿中, *WTAP* rs7766006 位点 GG、GT 和 TT 基因型的分布频率分别为 40.19%、

44.86% 和 14.95%, G 和 T 等位基因的分布频率分别为 62.62% 和 37.38%, 符合 Hardy - Weinberg 平衡 ($P > 0.05$)。室管膜瘤 (ependymoma, EPN) 与髓母细胞瘤 (medulloblastoma, MB) 患儿的 rs7766006 位点基

表 1 3 组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of basic information between three groups

Variables	Total (<i>n</i> = 107)	<i>WTAP</i> rs7766006 genotypes		
		GG(<i>n</i> = 43)	GT(<i>n</i> = 48)	TT(<i>n</i> = 16)
Age, M [year, (Q_1 , Q_3)]	3.00(2.00, 7.00)	3.00(2.00, 7.50)	2.00(2.00, 7.00)	3.50(2.75, 6.25)
Gender (<i>n</i> , %)				
Male	63(58.88)	26(60.47)	26(54.17)	11(68.70)
Female	44(41.12)	17(39.54)	22(45.83)	5(31.25)
Ethnic group (<i>n</i> , %)				
Han	102(95.33)	42(97.67)	45(93.75)	15(93.75)
Ethnic minority	5(4.67)	1(2.33)	3(6.25)	1(6.25)
Tumor diagnosis (<i>n</i> , %)				
EPN	25(23.36)	8(18.61)	16(33.33)	1(6.25)
MB	65(60.75)	30(69.77)	23(47.92)	12(75.00)
Others	17(15.89)	5(11.63)	9(18.75)	3(18.75)
WHO grade (<i>n</i> , %)				
I - II	23(21.50)	5(11.63)	15(31.25)	3(18.75)
III - IV	84(78.51)	38(88.37)	33(68.75)	13(81.25)
Chemotherapy protocol (<i>n</i> , %)				
CTX + VCR	17(15.89)	5(11.63)	9(18.75)	3(18.75)
MTX + VCR	75(70.09)	31(72.09)	32(66.67)	12(75.00)
CARB + VP16	15(14.02)	7(16.28)	7(14.58)	1(6.25)
Surgical resection (<i>n</i> , %)				
Total resection	78(72.90)	35(81.40)	33(68.75)	10(62.50)
Subtotal resection	25(23.36)	6(13.95)	13(27.08)	6(37.50)
Biopsy	4(3.74)	2(4.65)	2(4.17)	0(0.00)

WTAP: Wilms tumor 1 - associating protein; EPN: Ependymoma; MB: Medulloblastoma; WHO: World Health Organization; CTX: Cyclophosphamide; VCR: Vincristine; MTX: Methotrexate; CARB: Carboplatin; VP16: Etoposide.

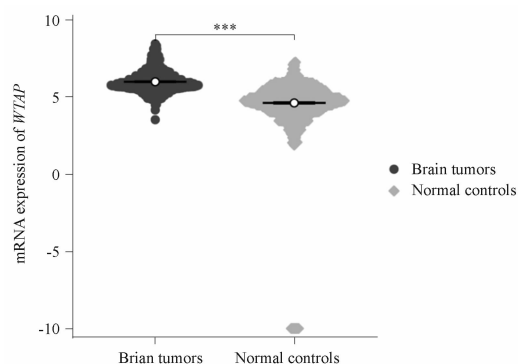


图 1 Wilms 肿瘤/相关蛋白 (*WTAP*) 在脑肿瘤组织与正常组织中的表达差异

Figure 1 Differential expression of wilms tumor/associating protein(*WTAP*) between the brain tumors and the normal tissues Compared with normal controls, *** $P < 0.001$.

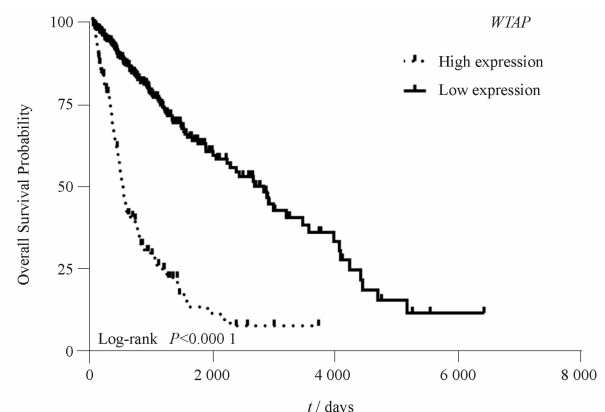


图 2 脑肿瘤组织中 *WTAP* 表达与总生存期的相关性

Figure 2 The association between *WTAP* expression and the overall survival in brain tumors

因型分布存在显著差异,EPN 患儿的 GT 基因型分布频率显著高于 MB 患儿($P<0.05$),见表 2。

4 WTAP rs7766006 位点基因型对化疗毒性的影响

WTAP rs7766006 GG 基因型患儿的黏膜炎和凝血障碍发生率均显著高于 GT 基因型(均 $P<0.05$),各基因型其余化疗毒性的发生率无显著差异,见表 3。

5 WTAP rs7766006 位点基因型对 PFS 的影响

GG、GT 和 TT 基因型组患儿的疾病进展发生率分别为 65.12% (28 例/43 例), 43.75% (21 例/48 例)和 62.50% (10 例/16 例)。在单因素 COX 回归分析中年龄、肿瘤类型、WHO 分级以及 WTAP rs7766006 位点基因型与 PFS 显著相关($P<0.05$)。脑肿瘤患儿的年龄与 PFS 风险显著正相关($OR=1.07, P=0.011$),MB 患儿发生疾病进展的风

险显著高于 EPN 患儿($OR=3.10, P=0.006$),WHO I – II 级患儿发生疾病进展的风险显著低于 III – IV 级患儿($OR=0.48, P=0.035$), rs7766006 位点 GG 基因型患儿发生疾病进展的风险显著高于 GT 基因型患儿($OR=1.87, P=0.030$)。但在多因素 Cox 回归分析中,所有变量均与 PFS 均无显著相关性,见表 4。

6 WTAP rs7766006 位点 G > T 基因多态性功能分析

生信分析所示,rs7766006 位于 6q25.3,功能注释为同义突变,SNPinfo 数据库分析结果显示,rs7766006 处于外显子剪接增强子(exonic splicing enhancer, ESE)区域内,提示该位点可能通过影响剪接因子 SF2/ASF1、SF2/ASF2 与 RNA 序列的结合,调控 WTAP 基因剪接与表达,见表 5。

表 2 WTAP rs7766006 位点 G > T 基因多态性在脑肿瘤患儿中的分布(n, %)

Table 2 The distribution of WTAP rs776600 G > T polymorphisms in children with brain tumors(n, %)

Genotype and allele	Total	EPN (n = 25)	MB (n = 65)	Others (n = 17)
GG	43(40.19)	8(32.00)	30(46.15)	5(29.41)
GT	48(44.86)	16(64.00)	23(35.39) *	9(52.94)
TT	16(14.95)	1(4.00)	12(18.46)	3(17.65)
G	134(62.62)	32(64.00)	83(63.85)	19(55.88)
T	80(37.38)	18(36.00)	47(36.15)	15(44.12)

Compared with MB genotype, * $P<0.05$.

表 3 WTAP rs7766006 位点基因型与化疗毒性的相关性(n, %)

Table 3 The associations of WTAP rs7766006 genotypes with chemotherapy toxicities (n, %)

Variables	Total (n = 107)	WTAP rs7766006 genotypes		
		GG(n = 43)	GT(n = 48)	TT(n = 16)
Leukopenia	102(95.33)	41(95.35)	46(95.83)	15(93.75)
Neutropenia	98(91.59)	41(95.35)	42(87.50)	15(93.75)
Anemia	87(81.31)	36(83.72)	37(77.08)	14(87.50)
Thrombocytopenia	43(40.19)	23(53.49)	14(29.17)	6(37.50)
Gastrointestinal toxicity	54(50.47)	20(46.51)	25(52.08)	9(56.25)
Hepatic toxicity	44(41.12)	20(46.51)	17(35.42)	7(43.75)
Renal toxicity	5(4.67)	4(9.30)	1(2.08)	0(0.00)
Cardiotoxicity	8(7.48)	4(9.30)	3(6.25)	1(6.25)
Electrolyte disturbance	37(34.58)	20(46.51)	13(27.08)	4(25.00)
Skin rash	11(10.28)	4(9.30)	5(10.42)	2(12.50)
Mucositis	43(40.19)	23(53.49) *	13(27.08)	7(43.75)
Thyroid dysfunction	5(4.67)	1(2.33)	2(4.17)	2(12.50)
Coagulation disorders	10(9.35)	8(18.61) *	1(2.08)	1(6.25)
Dyslipidemia	6(5.61)	4(9.30)	2(4.17)	0(0.00)
Hyperuricemia	5(4.67)	2(4.65)	3(6.25)	0(0.00)

Compared with GT genotype, * $P<0.05$.

表 4 无进展生存期(PFS)的单变量和多变量 Cox 回归分析

Table 4 Univariable and multivariable Cox regression analysis for progression – free survival (PFS)

Characteristics	Total	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age	107	1. 07 (1. 02 – 1. 12)	0. 011	1. 04 (0. 98 – 1. 10)	0. 184
Gender					
Female	44	Reference		Reference	
Male	63	1. 38 (0. 80 – 2. 36)	0. 246	1. 40 (0. 79 – 2. 48)	0. 249
Ethnic group					
Han	102	Reference		Reference	
Ethnic minority	5	0. 56 (0. 14 – 2. 32)	0. 426	0. 33 (0. 07 – 1. 46)	0. 144
Tumor type					
EPN	25	Reference		Reference	
MB	65	3. 10 (1. 39 – 6. 91)	0. 006	2. 21 (0. 92 – 5. 26)	0. 075
Others	17	1. 62 (0. 60 – 4. 38)	0. 343	1. 86 (0. 65 – 5. 34)	0. 247
WHO Grade					
Ⅲ – Ⅳ	84	Reference		Reference	
I – Ⅱ	23	0. 48 (0. 24 – 0. 95)	0. 035	0. 67 (0. 28 – 1. 62)	0. 376
WTAP rs7766006 Genotype					
GT	48	Reference		Reference	
TT	16	1. 51 (0. 71 – 3. 21)	0. 285	1. 17 (0. 54 – 2. 51)	0. 697
GG	43	1. 87 (1. 06 – 3. 30)	0. 030	1. 60 (0. 89 – 2. 87)	0. 117

OR; Odd ratio.

表 5 WTAP rs7766006 位点 G > T 多态性对可变剪接的影响

Table 5 Effects of WTAP rs776600 G > T polymorphisms on alternative splicing

SNP	Allele	Position	Binding motifs	SR protein type	Score
rs7766006	G	2	CGAGCGT	SF2/ASF2	1. 99
rs7766006	G	2	CGAGCGT	SF2/ASF2	1. 99
rs7766006	G	3	CCGAGCG	SF2/ASF2	2. 06
rs7766006	G	3	CCGAGCG	SF2/ASF2	2. 06
rs7766006	G	6	CAGCCGA	SF2/ASF2	4. 62
rs7766006	T	6	CAGCCTA	SF2/ASF2	3. 07
rs7766006	G	6	CAGCCGA	SF2/ASF1	5. 35
rs7766006	T	6	CAGCCTA	SF2/ASF1	3. 23
rs7766006	G	6	CAGCCGA	SF2/ASF2	4. 62
rs7766006	T	6	CAGCCTA	SF2/ASF2	3. 07
rs7766006	G	6	CAGCCGA	SF2/ASF1	5. 35
rs7766006	T	6	CAGCCTA	SF2/ASF1	3. 23

讨 论

虽然化疗、放疗等治疗手段的应用在一定程度上改善了脑肿瘤患儿生存率,但其副作用和局限性使得对个体化精准治疗的需求日益迫切。本研究证实了 WTAP 基因 rs7766006 位点多态性与特定化疗毒性及 PFS 之间存在显著关联,为理解 WTAP 在脑肿瘤中的功能提供了新视角。

在脑肿瘤组织中,WTAP 的表达水平显著高于正

常组织,这与在胃癌、结直肠癌、鼻咽癌等肿瘤中的报道一致^[8-9]。分子机制上,WTAP 作为 m⁶A 甲基转移酶复合物的核心组分,能够通过调控 mRNA 的甲基化修饰,影响下游基因的稳定性和翻译效率^[4, 10]。此外,它还能通过与细胞周期、凋亡相关通路相互作用,促进肿瘤细胞逃避程序性死亡,增强肿瘤的生长动力^[11]。WTAP 在不同肿瘤类型和分子亚型中的作用机制仍存在异质性,其在脑肿瘤中调控网络的精细解析仍需深入研究^[12]。

本研究中,WTAP rs7766006 位点的基因型和等位基因频率分布符合 Hardy – Weinberg 平衡,表明其遗传结构在研究的儿童脑肿瘤群体中较为稳定。既往针对不同种族和地区的遗传流行病学调查也显示,WTAP 基因的某些多态性位点在人群中的分布具有种群特异性,并与肿瘤易感性、疾病进展和药物反应存在复杂关联^[13]。WTAP 多态性可能通过影响 m⁶A 修饰水平、外显子剪接或基因表达调控等途径,参与多种慢性疾病及肿瘤的发生发展^[14]。然而,关于 rs7766006 位点在儿童脑肿瘤中的具体生物学功能,此前缺乏系统研究。本研究在此方向上填补了部分空白,为该位点的群体分布特点及其后续的功能与机制研究奠定了基础。

关于 WTAP rs7766006 位点与化疗毒性的关联,本研究发现 GG 基因型患儿发生黏膜炎及凝血障碍的风险显著高于 GT 基因型患儿。现有文献表明,WTAP

可以通过调控药物代谢相关基因的表达,影响化疗药物的细胞毒性反应^[15]。具体机制可能涉及 *WTAP* 介导的 m⁶A 修饰调控药物代谢酶、转运体或应激反应相关通路,从而影响药物在体内的处置^[15]。此外,m⁶A 修饰蛋白的遗传变异也可能通过改变药物靶点的表达或功能,影响个体对化疗药物的不良反应敏感性^[14]。

在预后相关性方面,本研究发现 GG 基因型与较短 PFS 密切相关。这与既往研究一致,多项研究证实 *WTAP* 的高表达通常与不良生存结局相关,且可作为独立预后因素^[4,9]。机制上,*WTAP* 能够通过调控肿瘤细胞增殖、凋亡及转移相关基因的表达,促进肿瘤恶性进展^[10]。此外,m⁶A 修饰的动态变化也会影响肿瘤免疫微环境及耐药性,从而间接影响患者的疾病进展^[15]。

功能分析表明,rs7766006 位点位于一个外显子剪接增强子区域,这提示该位点的多态性可能通过影响 *WTAP* 基因的 mRNA 剪接模式及表达水平,进而改变其蛋白功能。已有研究证实,外显子剪接增强子是调控基因选择性剪接的关键顺式作用元件,其序列的遗传变异可以改变 mRNA 的剪接谱,最终影响蛋白质的结构与功能^[14]。*WTAP* 作为 m⁶A 修饰复合物的关键成员,其不同的剪接变体可能具有差异化的生物活性,从而调控不同的肿瘤相关信号通路^[15]。因此,rs7766006 影响剪接调控的作用机制为其在肿瘤精准治疗中的应用提供了重要理论依据。

本研究也存在一定局限性。首先,样本量($n=107$)相对较小,可能导致统计效力不足,限制了结果的普适性。其次,本研究为单中心设计,缺乏多中心、前瞻性的临床验证队列,未能充分考虑不同地区和人群的遗传背景差异,这可能影响结论的外部可推广性。最后,本研究缺乏功能实验(如蛋白互作实验)来直接验证该多态性位点如何影响剪接因子结合及其下游生物学效应,对机制的理解仍需进一步深化。

综上所述,本研究初步揭示了 *WTAP* 基因 rs7766006 位点多态性在脑肿瘤患儿中的分布特征及其对化疗毒性和预后的影响,为未来制定个体化治疗和预后评估策略提供了潜在的遗传学依据。未来研究需要在更大规模、多中心的队列中验证本研究的发现,并进一步结合深入的分子与细胞功能实验,以阐明 *WTAP* 及其多态性在儿童脑肿瘤发生、发展及治疗反应中的确切机制,从而推动相关靶向治疗的开发与应用。

参考文献:

- [1] JAJU A, YEOM K W, RYAN M E. MR imaging of pediatric brain tumors [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(4): 961.
- [2] 王瀚, 王跃龙, 刘志勇, 等. 脑肿瘤的靶向药物治疗[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(4): 564—572.
- [3] AFIFAH N N, DIANTINI A, INTANIA R, et al. Genetic polymorphisms and the efficacy of platinum-based chemotherapy: Review [J/OL]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2020, 13: 427—444. 2020-10-08 [2025-08-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33116759/>.
- [4] LI H, SU Q, LI B, et al. High expression of *WTAP* leads to poor prognosis of gastric cancer by influencing tumour-associated T lymphocyte infiltration [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(8): 4452—4465.
- [5] ZHUO Z J, HUA R X, CHEN Z, et al. *WTAP* gene variants confer hepatoblastoma susceptibility: A seven-center case-control study [J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2020, 18: 118—125. 2020-06-09 [2025-09-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32671187/>.
- [6] LI M, KONG X Y, WANG S M. Effects of splicing-regulatory polymorphisms in *ABCC2*, *ABCG2*, and *ABCB1* on methotrexate exposure in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2023, 91(1): 77—87.
- [7] HOTHORN T, ZEILEIS A. Generalized maximally selected statistics [J]. *Biometrics*, 2008, 64(4): 1263—1269.
- [8] TAO C J, ZHANG P, CHEN Y Y, et al. High expression of *WTAP* is related to poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Neoplasma*, 2023, 70(2): 229—239.
- [9] DONG X F, WANG Y, TANG C H, et al. Upregulated *WTAP* expression in colorectal cancer correlates with tumor site and differentiation [J/OL]. *PLoS One*, 2022, 17(2): e0263749. 2022-02-10 [2025-08-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35143566/>.
- [10] HAN S, JIANG H, WANG J, et al. *WTAP*-mediated N⁶-methyladenosine modification promotes gastric cancer progression by regulating *MAP2K6* expression [J]. *J Cancer*, 2025, 16(5): 1420—1437.
- [11] WANG J, XU J, LI K, et al. Identification of *WTAP*-related genes by weighted gene co-expression network analysis in ovarian cancer [J]. *J Ovarian Res*, 2020, 13(1): 119.
- [12] WANG X, LI X, YANG P, et al. The differences in biological behavior and gene expression characteristics between pure and mixed early gastric signet ring cell carcinomas [J]. *Dig Liver Dis*, 2023, 55(6): 815—822.
- [13] THANDAR M, ZHU Y, ZHANG X, et al. Construction and validation of stemness-related lncRNA pair signature for predicting prognosis in colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(13): 11815—11828.
- [14] MAHJUBIN - TEHRAN M, SUKHORUKOV V N, JMAIALAHMADI T, et al. Genomic insights into statin therapy: Differential expression analysis of key genes [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2024, 49(1 Pt B): 102103.
- [15] GAN L, WU X, SONG J. Comprehensive analysis of crucial m⁶A-related differentially expressed genes in psoriasis [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2024, 29(9): 311.