

HECTD3在上皮性卵巢癌中的表达及对铂耐药的影响

周云婷^{1,2}, 徐中眺¹, 张梦杰¹, 焦今文¹, 王黎明^{1*}

¹青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

²青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月17日

摘要

目的: 探讨HECTD3基因在卵巢癌组织中的表达, 对上皮性卵巢癌铂耐药现象的影响及预后价值。方法: 采用免疫组化法检测我院上皮性卵巢癌组织中HECTD3蛋白的表达情况, 比较HECTD3蛋白表达与患者临床病理特征之间的相关性, 利用HPA、GEPIA2和Kaplan-Meier Plotter数据库分别分析HECTD3蛋白在卵巢癌组织中的表达和预后价值; GSEA和CIBERSORT算法分别分析HECTD3高低表达组主要富集通路和HECTD3表达卵巢癌中主要免疫细胞的免疫浸润关系。结果: HECTD3蛋白在上皮性卵巢癌组织中高表达, 且其高表达与卵巢癌的复发, 尤其是铂耐药复发相关。Kaplan-Meier Plotter预后分析提示HECTD3基因高表达的患者预后更差($P < 0.05$)。富集分析结果显示, HECTD3高低组差异基因主要富集在雌激素信号转导途径、IL6/JAK/STAT3信号通路等。CIBERSORT算法分析发现HECTD3基因与肿瘤微环境中中性粒细胞、CD4+记忆静息T细胞的浸润程度呈正相关($P < 0.05$)。结论: 在卵巢癌组织中, HECTD3蛋白的表达显著上调, 它或许通过调控IL-6/JAK/STAT3信号通路以及影响肿瘤微环境中免疫细胞的浸润, 进而加剧卵巢癌患者的铂类药物耐药复发, 最终对患者的预后产生不利影响。

关键词

HECTD3, 上皮性卵巢癌, 铂耐药, 信号通路, 免疫浸润

Expression of HECTD3 in Epithelial Ovarian Cancer and Its Effect on Platinum Resistance

Yunting Zhou^{1,2}, Jintiao Xu¹, Mengjie Zhang¹, Jinwen Jiao¹, Liming Wang^{1*}

¹Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 17th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 周云婷, 徐中眺, 张梦杰, 焦今文, 王黎明. HECTD3 在上皮性卵巢癌中的表达及对铂耐药的影响[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1989-2001. DOI: 10.12677/acm.2025.1541146

Abstract

Objective: To investigate the expression of HECTD3 gene in ovarian cancer, its impact on the development of platinum resistance, and its prognostic significance. **Methods:** Immunohistochemistry was employed to examine the expression of HECTD3 protein in epithelial ovarian cancer tissues obtained from our hospital. The association between HECTD3 protein expression and patients' clinical pathological features was evaluated. Additionally, we utilized the HPA, GEPIA2, and Kaplan-Meier Plotter databases to analyze the expression levels and prognostic significance of HECTD3 protein in ovarian cancer tissues. Furthermore, GSEA analysis was conducted to identify the key pathways enriched in HECTD3 high and low expression groups, while the CIBERSORT algorithm was applied to investigate the relationship between HECTD3 expression and immune cell infiltration in ovarian cancer. **Results:** HECTD3 was highly expressed in epithelial ovarian cancer, with elevated expression associated with recurrence, particularly platinum-resistant recurrence. Kaplan-Meier analysis indicated that patients with high HECTD3 expression had poorer prognosis ($P < 0.05$). Enrichment analysis revealed that differentially expressed genes in HECTD3 were primarily involved in estrogen signaling and IL6/JAK/STAT3 pathways. CIBERSORT analysis demonstrated a positive correlation between HECTD3 expression and the infiltration of neutrophils and CD4+ memory resting T cells in the tumor microenvironment ($P < 0.05$). **Conclusion:** HECTD3 protein is significantly upregulated in ovarian cancer tissue, potentially exacerbating platinum resistance through modulation of the IL-6/JAK/STAT3 signaling pathway and influencing immune cell infiltration in the tumor microenvironment, ultimately adversely affecting patient prognosis.

Keywords

HECTD3, Epithelial Ovarian Cancer, Platinum Resistance, Signaling Pathways, Immune Infiltration

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

上皮性卵巢癌是一种常见的女性生殖系统恶性肿瘤，其往往起病隐匿，早期诊断困难，从而导致多数患者就诊时已进展至晚期，这使得卵巢癌被列为癌症死亡的第五大主要原因[1]。尽管现有的手术治疗、以铂类为基础的化疗和维持治疗的治疗模式已取得了显著的进展，但是想要获取更好的临床预后仍需依赖于综合诊疗方案的进一步发展[2]。目前铂类药物为基础的化疗仍是一线治疗方案，且大多数患者最初对铂类化疗反应敏感，这些最初对铂敏感的患者在经历多次复发及化疗后，往往会发展成继发性铂类耐药，进而导致其无进展生存期显著缩短[3]。最终铂类药物耐药性的发展成为了影响所有卵巢癌患者预后的一个关键因素。为了提高卵巢癌诊疗的效率，积极识别与肿瘤细胞增殖和迁移相关的候选基因具重大的实践意义。但铂类耐药的分子基础在很大程度上仍未确定，因此相关特定基因、通路的鉴定有望改善铂类难治性肿瘤治疗情况和防止铂耐药的出现。

泛素化作为一种常见的翻译后修饰，动态调节维持细胞稳态的相关蛋白。在泛素化过程中，泛素与靶蛋白底物偶联，从而实现对底物蛋白的降解、易位或激活[4][5]。泛素化过程的失调与多种癌症的发生有关[6]。E3 泛素连接酶能够靶向部分癌蛋白或抑癌蛋白启动级联反应，从而在不同肿瘤中充当促癌因子或抑癌因子参与相关癌症通路[7][8]。E3 连接酶可分为三个家族：RING E3s、HECT E3s 和 RBR E3s[9]，其中 HECTD3

是近年来新发现的一种属于 HECT 家族 E3 连接酶,在羧基末端具有 HECT 催化结构域[10]。研究表明 HECTD3 在乳腺癌中高表达,并与 caspase-8 相互作用阻止 caspase-8 活化,从而抑制顺铂诱导的凋亡与不良预后相关[11]。同时在食管鳞状细胞癌中,HECTD3 可靶向作用于 caspase-9 抑制其活化促进癌细胞生长[12]。HECTD3 在不同的肿瘤中通过靶向不同蛋白的泛素化与多聚泛素化影响肿瘤的进展。本研究采用免疫组化联合生物信息学方法探索 HECTD3 在上皮性卵巢癌的表达、进展及局部免疫微环境中的作用。

2. 材料与方法

2.1. 数据库资料

GEPIA2 (GEPIA2 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#general>))是一个能够对 TCGA 和 GTEx 数据库的肿瘤和正常样本进行基因表达分析的交互式的在线网络分析平台。我们利用该平台获得了 HECTD3 的表达与预后数据信息。使用 Kaplan-Meier Plotter 数据库(网址: <http://kmplot.com>)分析 HECTD3 对卵巢癌患者生存的影响[13] [14]。同时,我们使用 the human protein atlas(HPA)数据库(The Human Protein Atlas)获得 HECTD3 免疫组织化学染色图像。从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载卵巢癌患者的转录组 RNA-seq 数据和相应的临床数据。

2.2. 临床样本来源

49 例卵巢癌组织,取自 2018 年 1 月至 2022 年 12 月青岛大学附属医院妇科行手术治疗的上皮性卵巢癌患者。本研究所有标本使用均获得青岛大学附属医院伦理委员会批准(QYFYWZLL28375)。

2.3. 免疫组织化学染色

采用免疫组化法检测 HECTD3 在癌组织中的表达,具体步骤操作如下:(1) 石蜡组织切片。(2) 脱蜡水化:用二甲苯 I、II、III 依次脱蜡 10 min,按照顺序放梯度乙醇(100%、95%、85%、75%)每个梯度 5 min,后继续用蒸馏水冲洗。(3) 抗原修复:在 0.01 mol/L 柠檬酸缓冲液中用微波炉对抗原进行修复,取出染色盒自然冷却到室温后放在 5%BSA 工作液进行封闭。(4) 封闭:滴加 3%山羊血清覆盖组织,室温孵育 45~60 min。(5) 一抗孵育:加入 HECTD3 抗体(工作浓度为 1:100),37℃ 恒温箱内孵育 30 min 后,4℃ 湿盒内过夜(14~16 h)。(6) 染色、观察:滴加对应种属二抗,在室温孵育 40 min 后,PBS 荡洗 3 次,DAB 显色,及时终止。(7) 复染:滴加苏木素完全覆盖组织复染 1 min,蒸馏水水洗。(8) 梯度乙醇脱水,晾干后中性树脂封片,光镜下观察结果。结果判读阳性染色标准为:在细胞膜或浆内出现棕黄色颗粒。在高倍镜($\times 400$)下计数 5 个视野,分别对阳性细胞数所占比例进行分级评分,评分标准为:0 分为阴性,染色细胞数 $<10\%$;1 分为弱阳性染色细胞数占 10%~25%;2 分为阳性,染色细胞数 25%~50%,3 分为强阳性,染色细胞数为 $>50\%$ [15]。染色强度评分:无着色为 0 分,淡黄色为 1 分,黄色为 2 分,棕褐色为 3 分;以染色强度评分乘以阳性细胞所占百分比评分为 IRS (范围为 0~9 分), $IRS < 5$ 分判定为是 HECTD3 蛋白低表达, $IRS \geq 5$ 分判定为是 HECTD3 蛋白高表达。

2.4. 基因富集分析

Hallmark 和 C7 基因组 v6.2 集合从 Molecular Signatures Database 下载。所有样本的全转录组信息用于 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA)分析,且只有 NOM ($p < 0.05$)和 FDR ($q < 0.06$)的基因组被认为是显著的。

2.5. 免疫相关性分析

采用 Cell-type Identification By Estimating Relative Subsets Of RNA Transcripts (CIBERSORT)算法分析

HECTD3 与肿瘤环境中 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞以及其他免疫细胞的相关性。

2.6. 统计学方法

使用 SPSS27.0 统计软件进行数据处理分析，采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法分析 HECTD3 不同表达水平组与临床病理特征的差异。采用 Spearman 检验分析 HECTD3 与卵巢癌免疫浸润的相关性。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

3. 结果

3.1. HECTD3 在上皮性卵巢癌组织中的表达

通过探索 HECTD3 蛋白的 IHC 染色结果显示，在卵巢癌中 HECTD3 蛋白质水平上调。使用 HPA 数据库查阅 HECTD3 在卵巢癌组织和正常卵巢上皮组织的表达，发现其在 6 位患者癌组织中呈现高中度染色，在 3 个正常卵巢组织中为低中度染色(图 1(A)，图 1(B))。同时利用免疫组织化学染色法对我院 49 例上皮性卵巢癌组织进行染色。HECTD3 主要表达在细胞质，少数胞核也有表达，且 59% (29/49)在上皮性卵巢癌组织中高表达(图 1(C)~(F))。

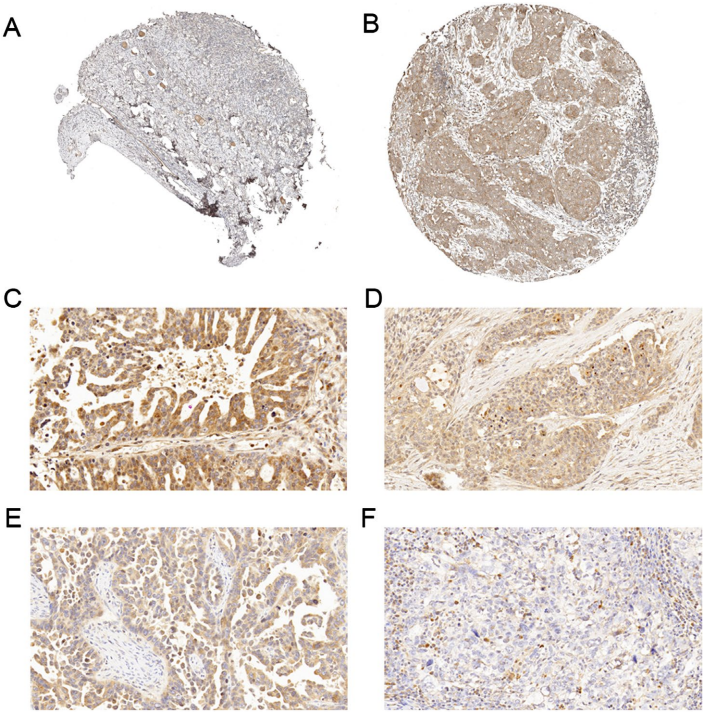


Figure 1. Expression of HECTD3 protein in epithelial ovarian cancer. (A) (B) The staining of HECTD3 in normal ovarian tissue and ovarian cancer tissue in the HPA database respectively; (C) The staining intensity of HECTD3 was brown (3 marks); (D) The staining intensity of HECTD3 was yellow (2 marks); (E) HECTD3 staining intensity light yellow (1 mark); (F) HECTD3 no staining (0 mark)

图 1. 上皮性卵巢癌组织中 HECTD3 蛋白表达。(A) (B) 分别为 HECTD3 在 HPA 数据库正常卵巢组织与卵巢癌组织中的染色情况；(C) HECTD3 染色强度为棕褐色(3 分)；(D) HECTD3 染色强度为黄色(2 分)；(E) HECTD3 染色强度为淡黄色(1 分)；(F) HECTD3 无着色(0 分)

3.2. HECTD3 表达与上皮性卵巢癌患者预后的相关性

根据 GEPIA2 分析平台检索结果显示，共 424 例病例数，HECTD3 高表达组 212 例，HECTD3 低表

达组 212 例；HECTD3 高表达组较 HECTD3 低表达组卵巢癌患者总生存期(OS)低(图 2(A))，而两者无病生存期(DFS)没有差异(图 2(B))。使用 Kaplan-Meier Plotter 网站分析 HECTD3 表达与卵巢癌患者无进展生存期(PFS)和 OS 的关系。PFS 的分析中满足条件的病例数有 1207 例，高表达患者 767 例，低表达患者 440 例；高表达患者死亡风险比 $HR = 1.26 (1.08 \sim 1.47)$ ， $\logrank P = 0.0026$ (图 2(C))。OS 分析中满足条件病例数为 1533 例，高表达患者 967 例，低表达患者 566 例； $HR = 1.16 (0.99 \sim 1.37)$ ， $\logrank P = 0.062$ ，没有显著统计学差异(图 2(D))。GEPIA2 与 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析结果均提示 HECTD3 高表达是卵巢癌患者不良预后的危险因素。

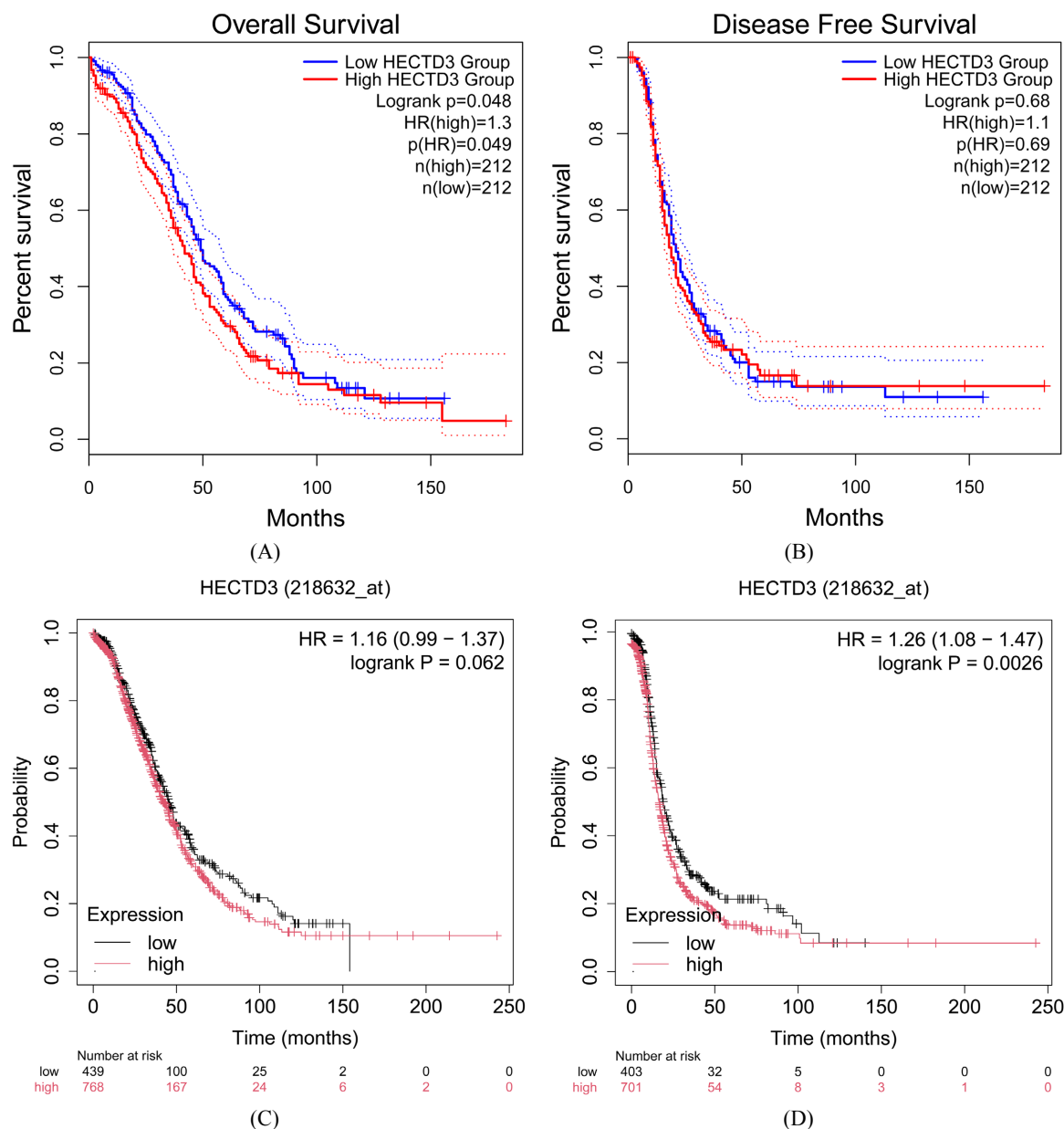


Figure 2. Correlation between the expression of HECTD3 and prognosis in patients with epithelial ovarian cancer. (A) (C) The effect of HECTD3 expression on OS in patients with epithelial ovarian cancer; (B) DFS; (D) PFS

图 2. HECTD3 表达与上皮性卵巢癌患者预后的相关性。(A) (C) HECTD3 表达对上皮性卵巢癌患者 OS 的影响；(B) DFS；(D) PFS

3.3. HECTD3 表达与上皮性卵巢癌临床病理特征的关系

在检测的 49 例上皮性卵巢癌组织芯片中, 59% (29/49)的组织标本呈 HECTD3 高表达。卡方检验结果显示是否复发、复发类型与 HECTD3 的表达水平密切相关($P < 0.05$)。其中 HECTD3 表达水平与临床病理因素包括年龄、初始肿瘤大小、FIGO 分期、初诊 CA125、腹水、网膜转移、淋巴转移、BRCA 状态均无关(表 1)。

Table 1. Correlation between the expression of HECTD3 in epithelial ovarian cancer tissues and clinicopathological features of patients

表 1. 上皮性卵巢癌组织中 HECTD3 的表达与患者临床病理特征的相关性

参数		例数	HECTD3 表达水平(例)		χ^2	P 值
			低表达	高表达		
总数		49	20	29		
初诊年龄	≤60	27	13	14	1.338	0.247
	>60	22	7	15		
FIGO 分期	I + II	11	3	8	0.475*	0.491
	III + IV	38	17	21		
血清 CA125 (U/ml)	≤600	21	11	10	2.035	0.154
	>600	28	9	19		
腹水量(ml)	≤1000	33	15	18	1.135*	0.287
	>1000	16	4	12		
初始肿瘤长径(cm)	≤10	30	13	17	0.203	0.652
	>10	19	7	12		
网膜转移	阴性	20	6	14	1.637	0.201
	阳性	29	14	15		
淋巴结转移	阴性	18	7	11	0.044	0.834
	阳性	31	13	18		
复发	无	12	9	3	5.491*	0.019
	有	33	10	23		
复发类型	铂敏感	15	8	7	-	0.020
	铂耐药	18	2	16		

注: *表示采用连续校正卡方, -表示采用 Fisher 确切概率法。

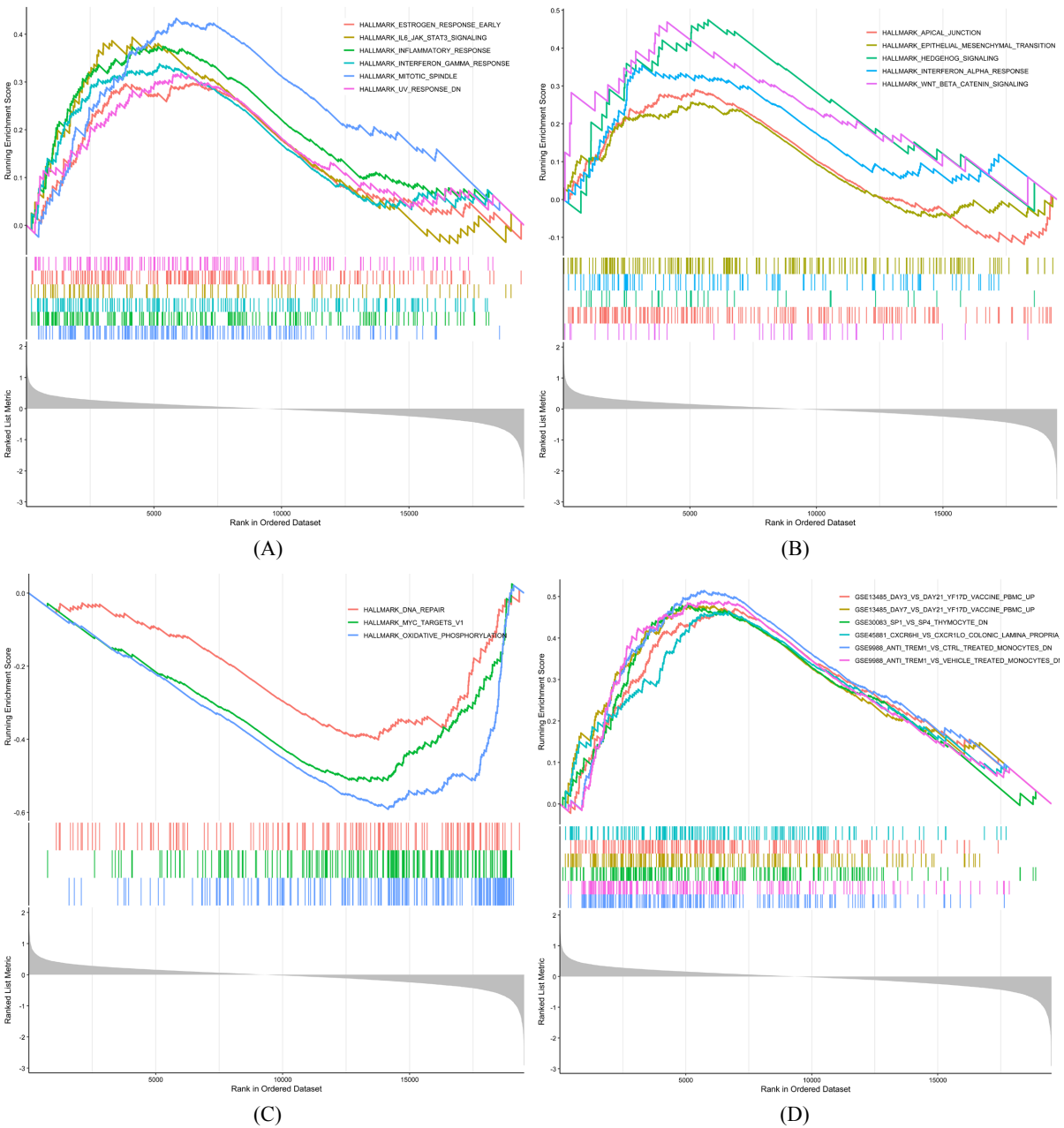
3.4. HECTD3 高低表达组差异基因富集分析

通过对 HECTD3 高表达组和 HECTD3 低表达组进行 GSEA 富集分析。HECTD3 高表达组中的基因主要富集在雌激素信号转导、IL6/JAK/STAT3、IFN- γ 信号通路及细胞增殖相关通路(图 3(A), 图 3(B)), 对于 HECTD3 低表达组基因主要富集在 DNA 修复, MYC 基因调节亚组及氧化磷酸化通路(图 3(C))。对

于 MSigDB 定义的 C7 基因组, 在高 HECTD3 表达组中富集了单核细胞早期免疫激活、胸腺细胞发育等多个免疫基因集, 而在 HECTD3 低表达组富集到较少免疫相关基因(图 3(B))。

3.5. HECTD3 与免疫浸润的关系

为了深入验证 HECTD3 表达与免疫微环境中免疫细胞之间的相关性, 我们用 CIBERSORT 算法对肿瘤浸润免疫细胞亚群的构成比例进行分析, 并在癌组织样本中绘制涵盖 21 种免疫细胞分布图谱(图 4(A))。经过差异性和相关性分析总共 6 种肿瘤浸润性免疫细胞与 HECTD3 的表达呈现出显著相关性。其中与中性粒细胞、CD4 记忆静息 T 细胞与 HECTD3 表达呈正相关。嗜酸性粒细胞、 $\gamma\delta$ T 细、NK 细胞、浆细胞与 HECTD3 表达呈负相关(图 4(B))。



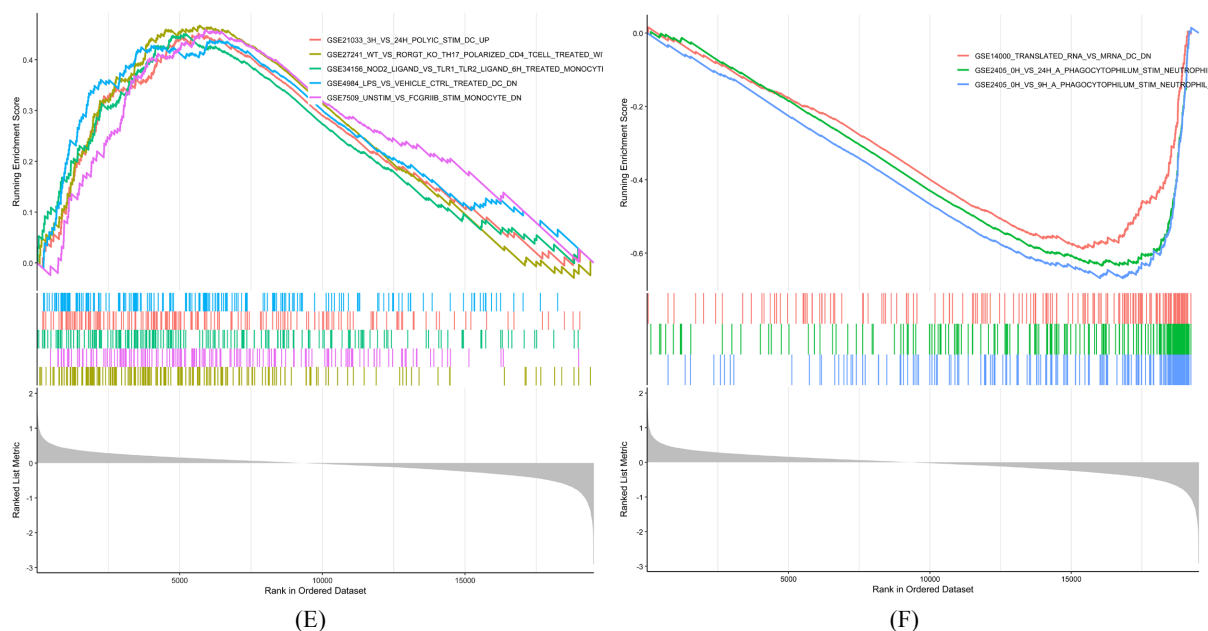


Figure 3. Differential gene enrichment analysis of HECTD3 high-low expression group. (A) Top 1~6 HALLMARK gene sets enriched in high HECTD3 samples are shown. Each line represents a gene set in a unique color. Upregulated genes are on the left near the origin; downregulated genes are on the right. Only gene sets with NOM $P < 0.05$ and FDR $q < 0.06$ are included. (B) Top 7~11 HALLMARK gene sets enriched in high HECTD3 samples are displayed. (C) Gene sets enriched in low HECTD3 samples within the HALLMARK collection are presented. (D) Top 1~6 immune gene sets (C7 collection) enriched in high HECTD3 samples are shown. (E) Top 7~11 immune gene sets (C7 collection) enriched in high HECTD3 samples are displayed. (F) Gene sets enriched in low HECTD3 samples within the C7 collection are presented

图 3. HECTD3 高低表达组差异基因富集分析。(A) 高 HECTD3 表达样本在 HALLMARK 集合中富集前 1~6 个基因集。在图中，每一条线均代表一个特定的基因组，以独特的颜色标示。其中，上调的基因被绘制在靠近坐标原点的左侧，而下调的基因则位于 x 轴的右侧。为确保结果的显著性，我们仅考虑 NOM P 值小于 0.05 且 FDR q 值小于 0.06 的基因组。(B) 高 HECTD3 表达样本在 HALLMARK 集合中富集前 7~11 个基因集。(C) 低 HECTD3 表达的样本在 HALLMARK 中富集的基因集。(D) 高 HECTD3 表达的样本富集 C7 集合中的基因集，即免疫基因集。图中仅显示前 1~6 主要基因集。(E) 高 HECTD3 表达样本在 C7 集合中富集前 7~11 个基因集。(F) 低 HECTD3 表达的样本在 C7 集合中富集的基因集

4. 讨论

卵巢癌作为妇科最常见的恶性肿瘤之一，具有着较高的病死率和复发率[16]。卵巢癌的发生发展过程涉及众多癌基因的异常激活和抑癌基因的表达缺失，但截至目前具体分子机制尚不清晰。虽然近年来卵巢癌在诊断、手术治疗及维持治疗方面有了很大的进展，但其仍有着较高的复发率，患者预后较差[17]。因此探寻更有效的卵巢癌诊断与治疗相关的基因靶点，对于预防患者肿瘤复发和改善患者的预后具有至关重要的意义。

本研究通过采用生物信息学与免疫组化法联合分析 HECTD3 在卵巢癌中的表达变化，结果显示 59% 组织标本 HECTD3 呈高表达，表明 HECTD3 可能在癌症的进展中发挥重要作用。其多数呈胞浆表达，少数呈核表达，这符合 HECTD3 作为一个泛素化连接酶主要在胞质中发挥作用的特点。在 HPA 数据库中 HECTD3 在多数癌组织中高表达，相比之下在正常卵巢组织中则呈现中低表达，这与本研究所得结果是相一致的。据此可推断，HECTD3 基因确实与卵巢癌的发展有着密切联系。同时本组发现 HECTD3 高表达者的 PFS 与 OS 比低表达者短。同时相关性分析显示在卵巢癌中 HECTD3 的高表达与癌症的复发及复发类型有关。

为了进一步分析其促进复发相关的分子机制，本研究将 TCGA 数据库所有患者分为 HECTD3 高表达组与低表达组进行差异基因富集分析发现，HECTD3 高表达组功能主要富集在雌激素反应、IL6/JAK/STAT3 信号通路、IFN- γ 信号通路及细胞增殖相关通路。雌激素信号转导在包括高级别浆液性、

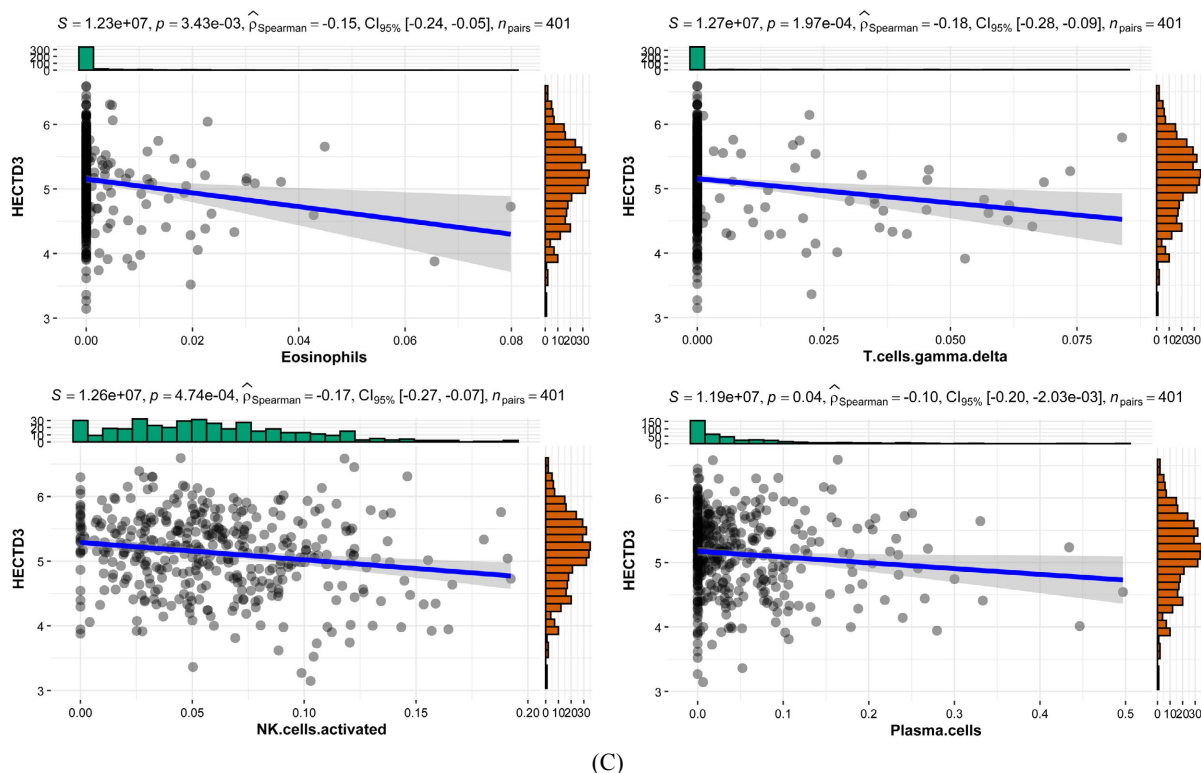


Figure 4. Association of HECTD3 with immune invasion. (A) Bar plot showing the proportion of 21 types of immunity in ovarian tumor samples. The column name of the figure is the sample ID. (B) The proportions of 21 immune cell types in ovarian tumor samples with low or high HECTD3 expression were analyzed relative to the median HECTD3 expression level, and significance was assessed using the Wilcoxon rank-sum test. (C) The scatter plot showed that the proportion of 6 TIC types was correlated with the expression of HECTD3 ($P < 0.05$). The blue lines in each plot fit a linear model indicating that the proportionality of immune cells correlated with HECTD3 expression, and the Pearson coefficient was used to test for correlation.

图 4. HECTD3 与免疫浸润的关系。(A) 条形图显示卵巢肿瘤样品中 21 种免疫的比例。图的列名为样品 ID；(B) HECTD3 低表达或高表达的卵巢肿瘤样品中 21 种免疫细胞相对于 HECTD3 表达水平中位数的比例分化，并使用 Wilcoxon 秩和检验进行显著性检验；(C) 散点图显示 6 种 TIC 的比例与 HECTD3 表达相关 ($P < 0.05$)。每个图中的蓝线拟合线性模型，指示免疫细胞的比例趋向性与 HECTD3 表达相关，并且 Pearson 系数用于相关性检验。

更有研究表明 ERK 级联介导的顺铂激活雌激素受体 $ER\alpha$ 和 17β -雌二醇诱导的 $ER\alpha$ 激活抑制癌细胞凋亡减弱了顺铂诱导的细胞毒性，促进铂类耐药现象的产生。同样雌激素治疗或 ER 或雌激素相关受体表达增加通常与癌症中较高的顺铂耐药性相关[20][21]。在卵巢癌的进展过程中，LI6/JAK/STAT3 通路往往出现异常激活的现象[22]。有学者观察到，患者血清和腹水中 IL-6 水平升高预示不良的临床预后。此外在 IL-6 高表达在卵巢癌顺铂耐药细胞系和从顺铂耐药卵巢癌患者中提取的原代细胞中。体外研究进一步揭示，在降低 IL-6 水平后能够恢复耐药的卵巢癌细胞对顺铂的敏感性[23]-[25]。在体外和体内研究中均发现 IL-6 水平与 STAT3 的激活之间存在直接联系。一方面 STAT3 通路介导卵巢肿瘤细胞中 IL-6 的自分泌产生。另一方面 IL-6 水平升高又可以激活周围细胞中的 STAT3，从而增加这些细胞产生 IL-6 和其他细胞因子。这一反馈机制促进肿瘤细胞产生更多的 IL-6，从而创造一个支持肿瘤生长和转移的炎症肿瘤环境，也同时促使腹膜转移和腹水的产生[26]。有研究证实，HECTD3 的 DOC 结构域可以与 STAT3 结合后通过 K27 链促进 STAT3 的非降解泛素化，进而通过 STAT3 磷酸化与激活来实现对 Th17 细胞的调节影响免疫反应[27]。另外持续激活状态的 STAT3 也同时继续参与紫杉醇与铂类药物的耐药[28]-[30]。同时在 HECTD3 高低表达基因组均富集到紫外线应激反应的基因集合，提示其在 DNA 损伤后参与损伤修复或凋亡。DNA

修复反应的已被证实参与修复卵巢癌铂类药物引起的 DNA 损伤, 减少细胞凋亡[31]。同时我们研究结果表明 HECTD3 可能通过影响 T 细胞功能(如 GSE30083)、炎症信号(如 GSE9988)和免疫记忆(如 GSE13485), 共同导致免疫逃逸或过度炎症, 促进肿瘤生长与铂耐药现象的发生。

肿瘤微环境(TME)是影响是复发和化疗耐药的潜在因素[32]。独特的卵巢癌 TME 涉及卵巢癌细胞和基质细胞之间大量相互连接和复杂的高级串扰网络, 作为癌症相关脂肪细胞、成纤维细胞、间皮细胞和免疫细胞, 包括巨噬细胞、中性粒细胞、NK 细胞、多形核中性粒细胞、髓源性抑制细胞和肿瘤浸润淋巴细胞, 以及细胞外基质和腹水的成分, 它们通过促进细胞生长、分化和侵袭性的信号分子在支持肿瘤进展与耐药中发挥重要作用[33]-[36]。几项研究表明, 在肿瘤进展的初期阶段, 中性粒细胞展现出抗肿瘤效应, 而在肿瘤进入发展的侵袭阶段, 中性粒细胞往往会削弱适应性抗肿瘤免疫反应, 并根据微环境信号转而发挥更为显著的促肿瘤的作用[37][38]。另外对患者标本的综合 meta 分析显示, 中性粒细胞/淋巴细胞比值增加与铂类耐药和较差的患者生存率相关[39]。嗜酸性粒细胞、 $\gamma\delta$ T 细、NK 细胞、浆细胞均可以肿瘤微环境中通过释放细胞毒性颗粒, 如主要碱性蛋白、释放穿孔素和颗粒酶等直接识别和杀伤肿瘤细胞。因此 HECTD3 也可能通过调节免疫微环境中的免疫细胞参与卵巢癌的进展及铂耐药过程。

针对铂类耐药的卵巢癌, 已探索了多种治疗策略, 包括 PARP 抑制剂、抗血管生成剂、免疫检查点抑制剂与化疗的联合应用, 这些治疗方案已初见成效。然而为更有效地对患者进行个体化治疗, 需要更多的研究来确定能够更好地对患者进行分层的相关生物标志物。本研究认为 HECTD3 的表达升高通过增加肿瘤耐药性而影响患者预后, 故未来结合针对该分子的靶向药物有望提升卵巢癌的治疗效果。HECTD3 相关通路 IL-6/JAK/STAT3、IFN- γ 信号通路与免疫细胞的浸润的深入研究有可能为克服卵巢癌耐药开辟一条新的途径。

基金项目

北京科创医学发展基金(KC2023-JX-0288-RM66)。

参考文献

- [1] Siegel, R.L., Giaquinto, A.N. and Jemal, A. (2024) Cancer Statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 12-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21820>
- [2] Joly, F., Fabbro, M., Berton, D., Lequesne, J., Anota, A., Puszkiel, A., *et al.* (2022) Paclitaxel with or without Pazopanib for Ovarian Cancer Relapsing during Bevacizumab Maintenance Therapy: The GINECO Randomized Phase II TAPAZ Study. *Gynecologic Oncology*, **166**, 389-396. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2022.06.022>
- [3] Yang, L., Xie, H., Li, Y., Wang, X., Liu, X. and Mai, J. (2022) Molecular Mechanisms of Platinum-Based Chemotherapy Resistance in Ovarian Cancer (Review). *Oncology Reports*, **47**, Article No. 82. <https://doi.org/10.3892/or.2022.8293>
- [4] Cruz Walma, D.A., Chen, Z., Bullock, A.N. and Yamada, K.M. (2022) Ubiquitin Ligases: Guardians of Mammalian Development. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **23**, 350-367. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00448-5>
- [5] Sheng, X., Xia, Z., Yang, H. and Hu, R. (2023) The Ubiquitin Codes in Cellular Stress Responses. *Protein & Cell*, **15**, 157-190. <https://doi.org/10.1093/procel/pwad045>
- [6] Sampson, C., Wang, Q., Otkur, W., Zhao, H., Lu, Y., Liu, X., *et al.* (2023) The Roles of E3 Ubiquitin Ligases in Cancer Progression and Targeted Therapy. *Clinical and Translational Medicine*, **13**, e1204. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1204>
- [7] Li, Z., Zhou, L., Prodromou, C., Savic, V. and Pearl, L.H. (2017) HECTD3 Mediates an HSP90-Dependent Degradation Pathway for Protein Kinase Clients. *Cell Reports*, **19**, 2515-2528. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.05.078>
- [8] Dewson, G., Eichhorn, P.J.A. and Komander, D. (2023) Deubiquitinases in Cancer. *Nature Reviews Cancer*, **23**, 842-862. <https://doi.org/10.1038/s41568-023-00633-y>
- [9] Zheng, N. and Shabek, N. (2017) Ubiquitin Ligases: Structure, Function, and Regulation. *Annual Review of Biochemistry*, **86**, 129-157. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060815-014922>
- [10] Li, F., Liang, H., You, H., Xiao, J., Xia, H., Chen, X., *et al.* (2022) Targeting HECTD3-IKK α Axis Inhibits Inflammation-Related Metastasis. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 264.

- <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01057-0>
- [11] Li, Y., Kong, Y., Zhou, Z., Chen, H., Wang, Z., Hsieh, Y., *et al.* (2013) The HECTD3 E3 Ubiquitin Ligase Facilitates Cancer Cell Survival by Promoting K63-Linked Polyubiquitination of Caspase-8. *Cell Death & Disease*, **4**, e935-e935. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.464>
- [12] Li, Y., Wu, X., Li, L., Liu, Y., Xu, C., Su, D., *et al.* (2017) The E3 Ligase HECTD3 Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC) Growth and Cell Survival through Targeting and Inhibiting Caspase-9 Activation. *Cancer Letters*, **404**, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.07.004>
- [13] Györfy, B. (2024) Integrated Analysis of Public Datasets for the Discovery and Validation of Survival-Associated Genes in Solid Tumors. *The Innovation*, **5**, Article ID: 100625. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100625>
- [14] Györfy, B. (2023) Transcriptome-Level Discovery of Survival-Associated Biomarkers and Therapy Targets in Non-Small-Cell Lung Cancer. *British Journal of Pharmacology*, **181**, 362-374. <https://doi.org/10.1111/bph.16257>
- [15] 陈瑞娇, 史利霞, 王艺璇, 等. GPR27 基因在卵巢癌组织中的表达及其与肿瘤免疫浸润及患者预后的相关性[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(4): 432-439.
- [16] Webb, P.M. and Jordan, S.J. (2024) Global Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **21**, 389-400. <https://doi.org/10.1038/s41571-024-00881-3>
- [17] 邢一春, 王东雁, 赖玉婷, 等. 《ESGO、ESHRE、ESGE 子宫颈癌、卵巢癌和卵巢交界性肿瘤患者保留生育功能治疗和随访指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(10): 1026-1031.
- [18] Langdon, S.P., Herrington, C.S., Hollis, R.L. and Gourley, C. (2020) Estrogen Signaling and Its Potential as a Target for Therapy in Ovarian Cancer. *Cancers*, **12**, Article 1647. <https://doi.org/10.3390/cancers12061647>
- [19] Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (2015) Menopausal Hormone Use and Ovarian Cancer Risk: Individual Participant Meta-Analysis of 52 Epidemiological Studies. *The Lancet*, **385**, 1835-1842. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61687-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61687-1)
- [20] Matsumura, S., Ohta, T., Yamanouchi, K., Liu, Z., Sudo, T., Kojimahara, T., *et al.* (2016) Activation of Estrogen Receptor A by Estradiol and Cisplatin Induces Platinum-Resistance in Ovarian Cancer Cells. *Cancer Biology & Therapy*, **18**, 730-739. <https://doi.org/10.1080/15384047.2016.1235656>
- [21] Berkel, C. and Cacan, E. (2021) Estrogen- and Estrogen Receptor (ER)-Mediated Cisplatin Chemoresistance in Cancer. *Life Sciences*, **286**, Article ID: 120029. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120029>
- [22] 袁亮明, 方芳. 外周血 IL-6、STAT3、IFN- γ 在卵巢癌患者中的表达及其临床价值[J]. 中国当代医药, 2024, 31(21): 132-136.
- [23] Cohen, S., Bruchim, I., Graiver, D., Evron, Z., Oron-Karni, V., Pasmanik-Chor, M., *et al.* (2012) Platinum-Resistance in Ovarian Cancer Cells Is Mediated by IL-6 Secretion via the Increased Expression of Its Target Ciap-2. *Journal of Molecular Medicine*, **91**, 357-368. <https://doi.org/10.1007/s00109-012-0946-4>
- [24] Scambia, G., Testa, U., Benedetti Panici, P., Foti, E., Martucci, R., Gadducci, A., *et al.* (1995) Prognostic Significance of Interleukin 6 Serum Levels in Patients with Ovarian Cancer. *British Journal of Cancer*, **71**, 354-356. <https://doi.org/10.1038/bjc.1995.71>
- [25] Tempfer, C., Zeisler, H., Sliutz, G., Haeusler, G., Hanzal, E. and Kainz, C. (1997) Serum Evaluation of Interleukin 6 in Ovarian Cancer Patients. *Gynecologic Oncology*, **66**, 27-30. <https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4726>
- [26] Wen, W., Liang, W., Wu, J., Kowolik, C.M., Buettner, R., Scuto, A., *et al.* (2014) Targeting JAK1/STAT3 Signaling Suppresses Tumor Progression and Metastasis in a Peritoneal Model of Human Ovarian Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 3037-3048. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-14-0077>
- [27] Cho, J.J., Xu, Z., Parthasarathy, U., Drashansky, T.T., Helm, E.Y., Zuniga, A.N., *et al.* (2019) HECTD3 Promotes Pathogenic Th17 Lineage through Stat3 Activation and Malt1 Signaling in Neuroinflammation. *Nature Communications*, **10**, Article No. 701. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08605-3>
- [28] Duan, Z., Foster, R., Bell, D.A., Mahoney, J., Wolak, K., Vaidya, A., *et al.* (2006) Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Pathway Activation in Drug-Resistant Ovarian Cancer. *Clinical Cancer Research*, **12**, 5055-5063. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-0861>
- [29] Huang, M., Page, C., Reynolds, R.K. and Lin, J. (2000) Constitutive Activation of Stat 3 Oncogene Product in Human Ovarian Carcinoma Cells. *Gynecologic Oncology*, **79**, 67-73. <https://doi.org/10.1006/gyno.2000.5931>
- [30] Wu, Y., Xu, M., Feng, Z., Wu, H., Wu, J., Ha, X., *et al.* (2023) AUF1-induced Circular RNA Hsa_circ_0010467 Promotes Platinum Resistance of Ovarian Cancer through miR-637/LIF/STAT3 Axis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **80**, Article No. 256. <https://doi.org/10.1007/s00018-023-04906-5>
- [31] Norquist, B., Wurz, K.A., Pennil, C.C., Garcia, R., Gross, J., Sakai, W., *et al.* (2011) Secondary Somatic Mutations Restoring *BRC1/2* Predict Chemotherapy Resistance in Hereditary Ovarian Carcinomas. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 3008-3015. <https://doi.org/10.1200/jco.2010.34.2980>

-
- [32] Lai, H., Guo, Y., Wu, L., Yusufu, A., Zhong, Q., Liao, Z., *et al.* (2023) Necroptosis-Related Regulatory Pattern and Scoring System for Predicting Therapeutic Efficacy and Prognosis in Ovarian Cancer. *Cancer Reports*, **6**, e1893. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1893>
- [33] Worzfeld, T., Pogge von Strandmann, E., Huber, M., Adhikary, T., Wagner, U., Reinartz, S., *et al.* (2017) The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*, **7**, Article 24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00024>
- [34] Havasi, A., Cainap, S.S., Havasi, A.T. and Cainap, C. (2023) Ovarian Cancer—Insights into Platinum Resistance and Overcoming It. *Medicina*, **59**, Article 544. <https://doi.org/10.3390/medicina59030544>
- [35] 潘美竹, 张颐, 张师前. 肿瘤相关巨噬细胞在卵巢癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2024, 22(20): 2205-2210.
- [36] 曹铁凤, 黄佳明, 何雨诗, 等. 卵巢癌免疫细胞浸润模式及其临床意义[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(6): 29-34.
- [37] Granot, Z. and Jablonska, J. (2015) Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation. *Mediators of Inflammation*, **2015**, Article ID: 701067. <https://doi.org/10.1155/2015/701067>
- [38] Hedrick, C.C. and Malanchi, I. (2021) Neutrophils in Cancer: Heterogeneous and Multifaceted. *Nature Reviews Immunology*, **22**, 173-187. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00571-6>
- [39] Chen, S., Zhang, L., Yan, G., Cheng, S., Fathy, A.H., Yan, N., *et al.* (2017) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Potential Prognostic Biomarker in Patients with Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, **2017**, Article ID: 7943467. <https://doi.org/10.1155/2017/7943467>