

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.008

· 临床研究 ·

## 解偶联蛋白2对皮肤黑色素瘤预后和免疫微环境的影响

杨珮珮, 杨琚涵, 柳梦婷, 黄谢平, 徐刚林(荆门市第二人民医院 荆楚理工学院附属中心医院 皮肤科, 湖北 荆门 448000)

**[摘要]** **目的:** 探讨解偶联蛋白2(UCP2)在皮肤黑色素瘤(SKCM)中的预后价值, 分析UCP2表达与SKCM肿瘤浸润免疫细胞(TIC)之间的相关性。 **方法:** 通过GEPIA在线数据库分析SKCM组织及正常皮肤组织中UCP2的差异性表达, 探讨UCP2表达与SKCM预后之间的关系。HPA数据库分析UCP2在正常皮肤单细胞中的表达情况, 使用TISCH分析UCP2在SKCM中单细胞水平的表达情况。TIMER分析UCP2表达与总SKCM、原发性SKCM和转移性SKCM患者肿瘤微环境(TME)中主要免疫细胞及其标志物的相关性。 **结果:** UCP2在SKCM癌组织中高表达, UCP2高表达患者的OS和DFS均长于低表达患者(均 $P<0.05$ )。正常皮肤和SKCM单细胞分析显示, UCP2表达与免疫细胞亚群存在一定的正相关, 同时与SKCM中趋化因子、受体、组织相容性复合物、免疫抑制剂和免疫激活剂五类免疫途径密切相关(均 $P<0.05$ )。亚组分析结果显示, UCP2高表达与总SKCM和转移性SKCM患者高OS密切相关(均 $P<0.05$ )。UCP2表达与总SKCM、原发性SKCM、转移性SKCM患者TME中TIC之间存在明显的正相关(均 $P<0.05$ ), 但是与原发性SKCM相关性相对较弱。UCP2表达水平与3组SKCM患者TME中免疫细胞标志物存在明显的正相关(均 $P<0.05$ )。 **结论:** UCP2在SKCM组织中高表达, UCP2与SKCM中TIC呈正相关, 是TME中重要的调控因子, 与其预后密切相关。

**[关键词]** 皮肤黑色素瘤; 解偶联蛋白2; 肿瘤微环境; 肿瘤浸润免疫细胞; 预后

**[中图分类号]** R735.9; R730.2; R730.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)10-0921-09

## Effects of uncoupling protein 2 on prognosis and immune microenvironment of skin cutaneous melanoma

YANG Peipei, YANG Junhan, LIU Mengting, HUANG Xieping, XU Ganglin (Department of Dermatology, Jingmen No.2 People's Hospital & Affiliated Central Hospital of Jingchu University of Technology, Jingmen 448000, Hubei, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the prognostic value of uncoupling protein 2 (UCP2) expression in skin cutaneous melanoma (SKCM) and its relationship with tumor infiltrating immune cells (TICs). **Methods:** GEPIA online dataset was used to explore the differential expression of UCP2 between SKCM and normal skin tissues, and the correlation of UCP2 with the prognosis of SKCM was further investigated. HPA dataset was used to analyze the UCP2 expression in single cell of normal skin. TISCH was used to analyze the expression of UCP2 in SKCM at single-cell level. TIMER was used to analyze the correlation between the expression of UCP2 and the main immune cells and their markers in the tumor microenvironment (TME) of SKCM, Primary-SKCM and Metastasis-SKCM. **Results:** UCP2 was highly expressed in SKCM tissues ( $P<0.05$ ). Higher UCP2 expression were significantly associated with longer overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of SKCM patients (all  $P<0.05$ ). Single cell analysis of normal skin and SKCM skin showed that there was a certain positive correlation between UCP2 expression and cellular immune cell subsets and that UCP2 was closely related to 5 immune routes (chemokines, receptors, histocompatibility complexes, immunosuppressants and immune activators) (all  $P<0.05$ ). The subset analysis showed that high UCP2 expression was closely associated with the high OS rate of SKCM and metastatic SKCM patients (all  $P<0.05$ ). There was a significant positive correlation between UCP2 expression and TICs in the TME of overall SKCM patients, primary SKCM patients and metastatic SKCM patients (all  $P<0.05$ ), however, the correlation was relatively low in primary SKCM patients. At the same time, the expression of UCP2 was positively correlated with TME immune cell markers in the three groups of SKCM patients. **Conclusion:** UCP2 is highly expressed in SKCM tissues and positively correlates with TICs in SKCM, which is an important regulatory factor of TME and closely related to the prognosis of SKCM patients.

**[Key words]** skin cutaneous melanoma (SKCM); uncoupling protein 2 (UCP2); tumor microenvironment (TME); tumor-infiltrating immune cell (TIC); prognosis

[Chin J Cancer Biother, 2022, 29(10): 921-929. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.10.008]

**[基金项目]** 荆门市科学技术研究与开发计划引导项目(No.2022YDKY006)

**[作者简介]** 杨珮珮(1989—), 女, 硕士, 主要从事皮肤病的临床研究, E-mail: ppy1989@163.com

**[通信作者]** 徐刚林, E-mail: jmganglinxu@163.com

皮肤黑色素瘤 (skin cutaneous melanoma, SKCM) 的发生发展与免疫反应基因以及肿瘤相关基因关系密切<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在调控包括 SKCM 在内的众多肿瘤的发生发展和转移中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。TME 中肿瘤浸润免疫细胞 (tumor-infiltrating immune cell, TIC) 与肿瘤细胞及其他类型的细胞相互作用, 对肿瘤的进展产生重要的影响<sup>[3-4]</sup>。因此, 靶向 TIC 的治疗策略有望成为一种有前途的肿瘤治疗方法。解偶联蛋白 (uncoupling protein, UCP) 是溶质载体家族的转运蛋白, 影响肿瘤细胞线粒体代谢、氧化还原反应的动态平衡以及活性氧产生, 调控肿瘤细胞抗氧化防御、细胞凋亡和增殖等生物学活性<sup>[5-6]</sup>。SKCM 组织中 UCP2 表达高于癌旁组织, 这可能与肿瘤进展有关, 其通过增强 PKB/mTOR 和 MAPK/ENK 信号通路参与 SKCM 的发生发展<sup>[7]</sup>。目前关于 UCP2 在 SKCM 发生中的潜在作用机制均少有涉及 TME 中浸润免疫细胞的研究<sup>[7-9]</sup>。研究结果<sup>[6]</sup>表明, UCP2 促进趋化因子重新编排、CD8<sup>+</sup> T 细胞和 1 型 DC 浸润, 启动 TME 中抗肿瘤免疫反应, 增强抗 PD-1 治疗反应。然而, UCP2 与 TIC 之间相互作用的机制尚不清楚。本研究通过探讨 UCP2 在 SKCM 中差异性表达及其与预后之间的相关性, 利用多种在线数据库验证 UCP2 与 SKCM 预后相关性, 在单细胞水平上探讨 UCP2 在 SKCM 免疫细胞表达情况, 结合数据库分析 UCP2 表达与 SKCM 患者 TIC 的关联性, 以期为 SKCM 的靶向治疗提供参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源及 GEPIA 分析

基于癌症和正常基因表达谱和交互式分析 (Gene Expression Profiling Interactive Analysis, GEPIA) 在线数据库 (<http://gepia.cancer-pku.cn/index.html>) 分析 TCGA 和基因型-组织表达项目 (Genotype-Tissue-Expression, GTEx; <https://commonfund.nih.gov/gtex>) 中人 SKCM 组织以及正常皮肤组织之间 UCP 的差异性表达, 并探讨差异性表达与 SKCM 患者预后之间的关系。

### 1.2 利用多数据库验证 UCP 差异性表达与 SKCM 患者预后相关性

使用阿拉巴马大学伯明翰分校癌症数据分析门户 (University of Alabama at Birmingham Cancer Data Analysis Portal, Ualcan) 在线数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/analysis.html>) 绘制高/低表达 UCP 的 SKCM 患者总生存 (OS) 曲线, 分析 UCP 表达与预后的相关性。基因组学分析和可视化平台 R2

(Genomics Analysis and Visualization Platform) 在线数据库 (<https://hgserver1.amc.nl/cgi-bin/r2/main.cgi>) 验证 UCP 基因表达与 SKCM 预后的相关性。最终确定 UCP2 基因表达与患者预后密切相关, 可以继续后续数据分析。

### 1.3 单细胞水平上探讨 UCP2 在正常皮肤和 SKCM 细胞中的表达情况

使用人类蛋白质图谱 (Human Protein Atlas, HPA; <https://www.proteinatlas.org/>) 分析 UCP2 表达与正常皮肤微环境中单细胞相关性。肿瘤免疫单细胞中心 (Tumor Immune Single-cell Hub, TISCH; <http://tisch.comp-genomics.org/home/>) 是一个专注于 TME 的单细胞转录组学数据库, TISCH 在单细胞水平上提供详细的细胞类型注释, 从而能够探索不同癌症类型的 TME。本研究选取 SKCM-GSE72056 和 SKCM-GSE115978 两个单细胞数据库, 使用 TISCH 分析 UCP2 在 TME 中单细胞水平的表达情况。

### 1.4 生物医学数据分析盒子分析

通过生物医学数据分析盒子分析 UCP2 与 SKCM 患者五类免疫途径——趋化因子 (chemokine)、受体 (receptor)、组织相容性复合物 (MHC)、免疫抑制剂 (immunoinhibitor)、免疫激活剂 (immunostimulator) 的标记基因的相关性。

### 1.5 UCP2 亚组分析

通过生物医学数据分析盒子对 UCP2 进行亚组分析, 探讨其对总 SKCM、原发性 SKCM、转移性 SKCM 的 OS 率的影响, 探讨 UCP2 表达与 3 组患者基质评分 (stromal score)、免疫评分 (immune score) 和综合评分 (estimate score) 的相关性。通过肿瘤免疫评估资源 (Tumor Immune Estimation Resource, TIMER) 在线数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 分析 UCP2 表达与总 SKCM、原发性 SKCM、转移性 SKCM 组患者 TME 中主要免疫细胞及其标志物的相关性。取相关系数  $|R| > 0.3$ ,  $P < 0.05$  则认为差异有相关性。

### 1.6 统计学处理

根据每个在线数据库设定的统计学分析方法进行, 用 Wilcoxon 秩和检验比较 UCP 家族高表达组和低表达组之间的差异。通过 Spearman 分析进行相关性分析。Kaplan-Meier 分析基因高/低表达组的生存率, 以  $P < 0.05$  或  $P < 0.01$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 UCP 家族在 SKCM 和正常皮肤中存在差异性表达并且与预后存在一定关联

通过 GEPIA 数据库分析 TCGA 和 GTEx 中 SKCM

组织( $n=461$ )和正常皮肤组织( $n=558$ )中UCP家族基因UCP1~5的差异表达,结果(图1)发现:UCP1在SKCM组织中基本上不表达;UCP2在SKCM组织中表达量显著高于正常皮肤组织( $P<0.05$ );UCP3、UCP4和UCP5在正常组织中高表达,但只有UCP4的

表达差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。分析结果表明,UCP家族中仅有UCP2和UCP4在SKCM组织和正常皮肤组织中存在差异性表达,具有一定的研究意义。

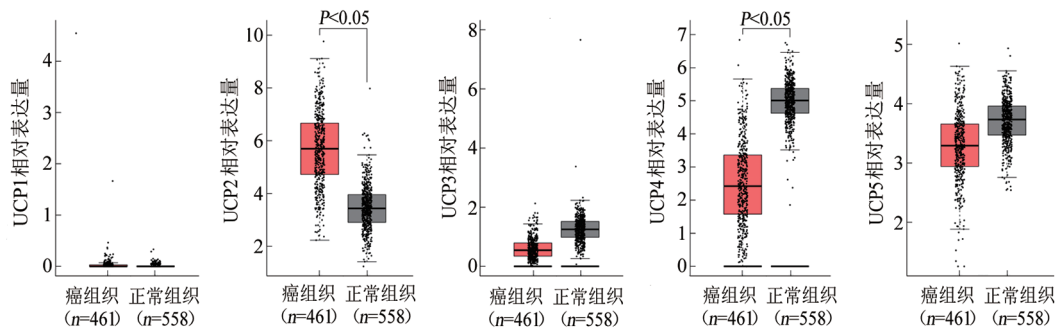


图1 SKCM组织和正常皮肤组织中UCP家族基因UCP1~5差异性表达

根据UCP家族基因表达的中位值将SKCM患者分为高、低表达组,Kaplan-Meier分析UCP表达对SKCM患者预后的影响,结果(图2)发现:(1)因UCP1表达量低,近乎不表达,无法对SKCM患者进行生存分析;(2)高表达UCP2患者的OS和无病生存期(DFS)均显著长于低表达患者( $P<0.01, P<0.05$ );

(3)高表达UCP3患者的OS长于低表达患者( $P<0.05$ ),但DFS差异比较无统计学意义( $P>0.05$ );(4)UCP4和UCP5表达水平与SKCM患者OS和DFS均无关联(均 $P>0.05$ )。结果表明,UCP2和UCP3是SKCM患者预后指标之一。

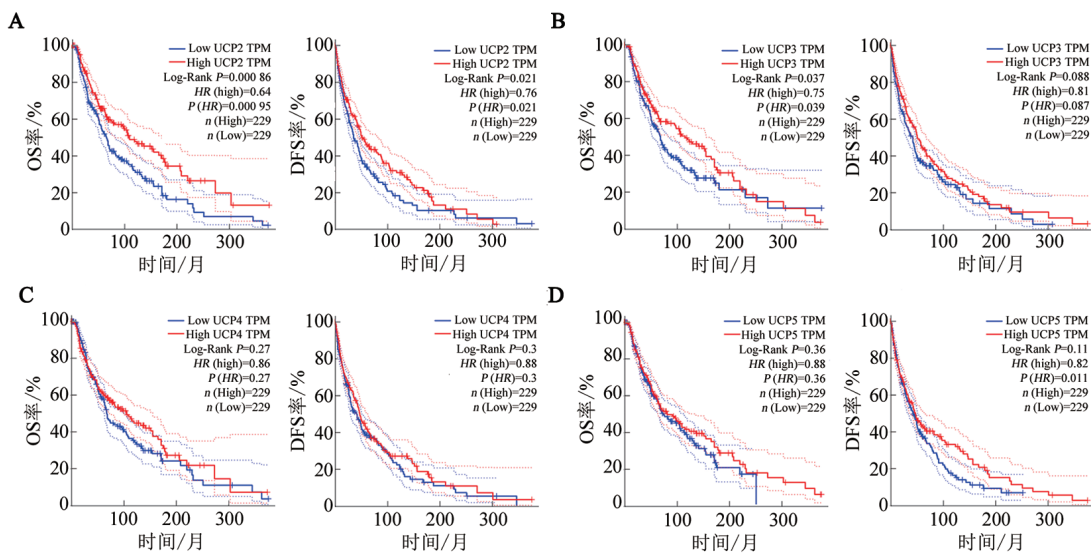


图2 UCP家族基因UCP2(A)、UCP3(B)、UCP4(C)和UCP5(D)表达水平与SKCM患者OS和DFS的关系

## 2.2 多数据库验证UCP2高表达的SKCM患者预后更佳

只有UCP2和UCP3能够在Ualcan和R2数据库中检索到,Ualcan在线数据库自行区分UCP2高表达组(TPM值高于UCP2表达上四分位数)和低/中等表达组(TPM值低于UCP2表达上四分位数),分析发现(图3A):高表达UCP2组患者的OS长于低表达组( $P<0.05$ ),

而UCP3表达与SKCM患者的OS无关联( $P>0.05$ )。在R2数据中根据UCP2表达中位值将患者分为高、低表达组,分析发现(图3B):UCP2高表达与SKCM患者良好的OS相关联( $P<0.05$ ),但UCP3高表达与SKCM患者的OS无关联( $P>0.05$ )。以上分析结果表明,只有UCP2与SKCM患者预后密切相关,基于此,后续实验探讨UCP2在SKCM的肿瘤免疫微环境的作用。

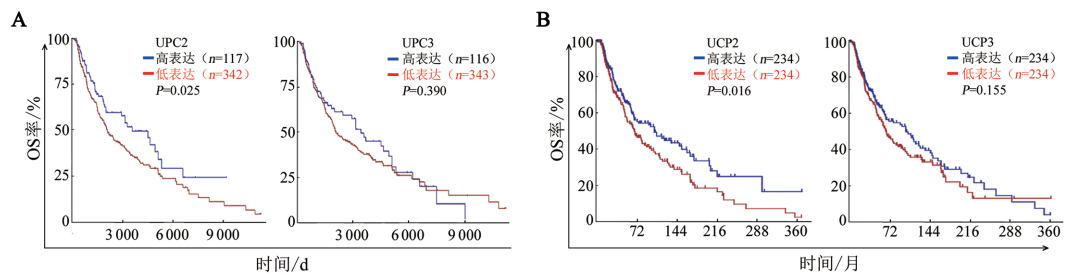


图3 Ualcan(A)和R2数据库(B)分析UCP2、UCP3表达与SKCM患者OS的关系

### 2.3 UCP2在正常皮肤和SKCM免疫细胞亚群单细胞中高表达

HPA 分析结果(图4)显示,在正常皮肤单细胞

中,UCP2 表达与皮肤细胞亚群存在一定的相关性,主要在朗格汉斯细胞、T细胞等免疫细胞中高表达,说明UCP2表达主要参与构成正常皮肤免疫微环境。

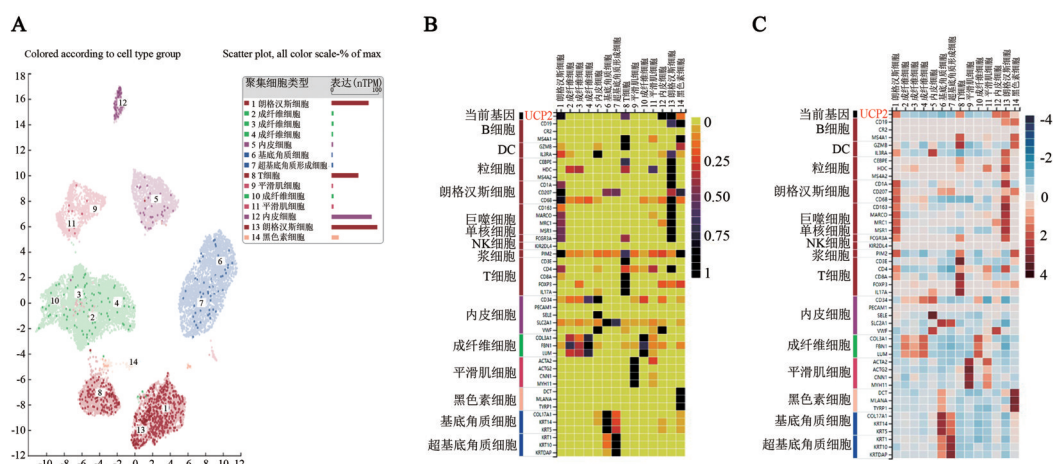


图4 HPA 数据库所示正常皮肤单细胞中UCP2表达的UMAP图(A)和热图(B、C)

既然在正常皮肤单细胞数据中发现UCP2主要在免疫细胞中高表达,而后通过TISCH平台选取SKCM-GSE72056和SKCM-GSE115978单细胞数据集,进一步分析UCP2在SKCM患者单细胞中表达情况。结果(图5)发现,在上述2个单细胞数据集中UCP2主要在免疫细胞中高表达;在SKCM-GSE72056数据集中,UCP2主要在浆细胞样DC、单核细胞、增殖性T细胞、NK细胞、B细胞等免疫细胞中高表达;在SKCM-GSE115978数据集中,UCP2主要在增殖性T细胞、单核细胞、B细胞、耗竭CD8<sup>+</sup>T细胞等免疫细胞中高表达。此外,在两个数据中还发现,UCP2在肿瘤细胞、内皮细胞和成纤维细胞中的表达均明显低于免疫细胞。结果提示,UCP2与SKCM肿瘤免疫有着密切的联系。

### 2.4 SKCM中UCP2表达与免疫途径密切相关

正常皮肤和SKCM单细胞均显示,UCP2与免疫细胞关系密切,通过生物学数据分析盒子分析UCP2和SKCM患者五类免疫途径的标记基因相关性。结果(图6)发现,UCP2与五类免疫途径趋化因子、受体、MHC、免疫抑制剂和免疫激活剂之间关系密切且具有一定的相关性(均 $P < 0.05$ )。结果提示,

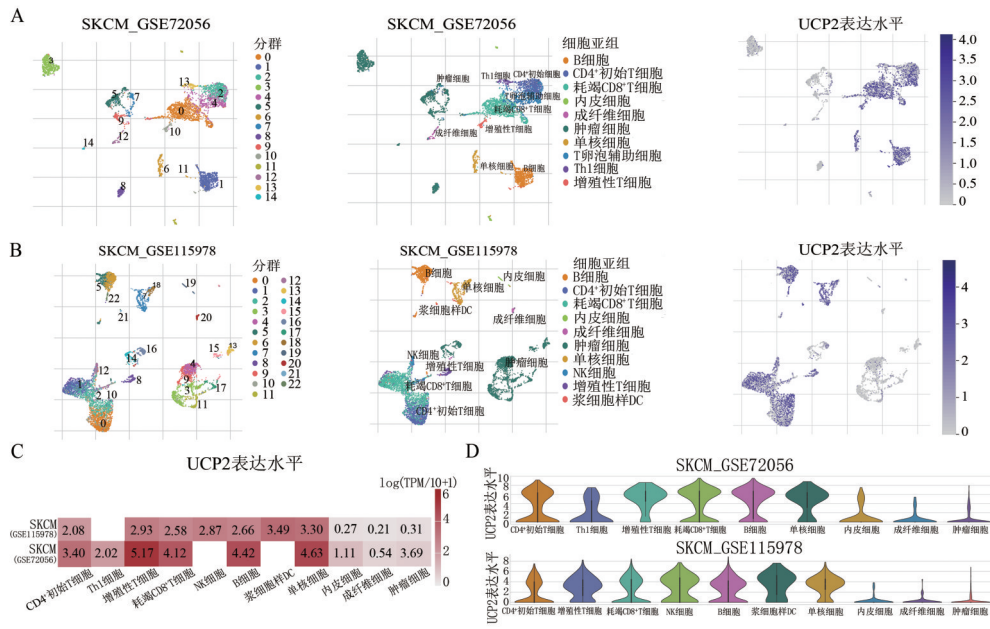
UCP2有可能是SKCM肿瘤免疫途径的调节因子。

### 2.5 UCP2高表达与总SKCM和转移性SKCM患者良好OS有关而与原发性SKCM的OS无关

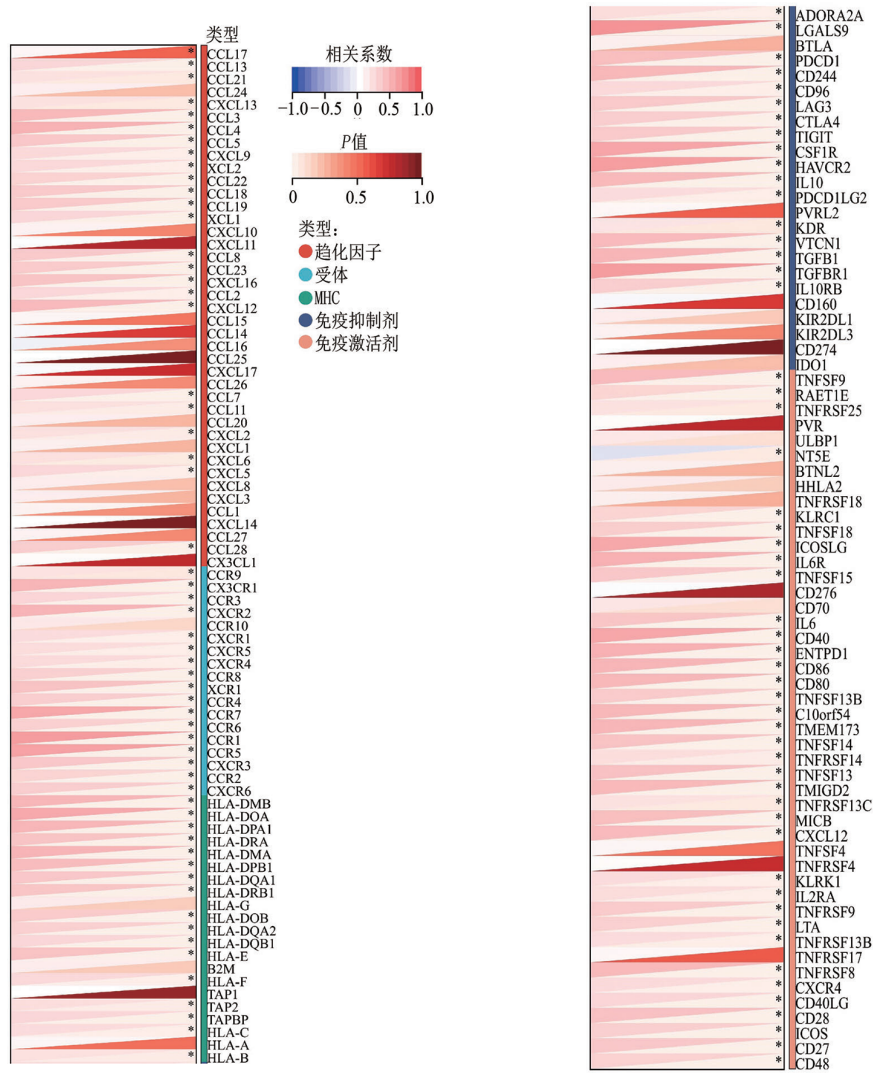
通过生物学数据分析盒子基于UCP2基因表达的最佳截断值将患者分成高、低表达两组,进行亚组分析,探讨UCP2表达对总SKCM、原发性SKCM、转移性SKCM患者OS的影响。结果(图7)发现,UCP2对总SKCM患者的OS而言是一种保护性因素( $HR=0.56, 95\%CI=0.41\sim 0.77, P < 0.01$ );对转移性SKCM患者同样是一种保护性因素( $HR=0.59, 95\%CI=0.43\sim 0.82, P < 0.01$ );对原发性SKCM患者来说,UCP2高表达患者的OS虽然短于低表达的患者,但差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.6 UCP2表达与总SKCM、原发性SKCM、转移性SKCM患者免疫微环境正相关

通过生物学数据分析盒子分析UCP2表达与总SKCM、原发性SKCM、转移性SKCM患者基质、免疫和综合评分的相关性发现,UCP2表达与3个指标在3组SKCM患者中均呈现正相关(均 $P < 0.01$ ,图8),并且与原发性SKCM相关性明显弱于总SKCM和转移性SKCM。



A, B: 细胞亚群以及UCP2表达的UMAP图; C: 单细胞中UCP2表达量的热图; D: 单细胞中UCP2表达的小提琴图  
图5 SKCM-GSE72056和SKCM-GSE115978数据集中UCP2表达



\* $P < 0.05$   
图6 UCP2表达与免疫途径标记基因相关性

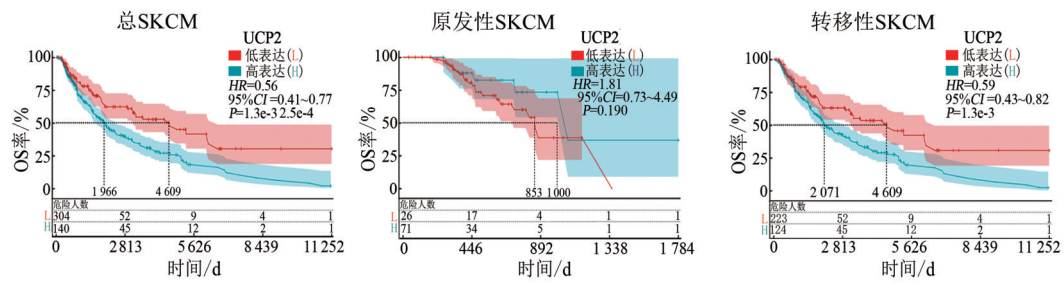


图7 UCP2表达与总SKCM、原发性SKCM、转移性SKCM患者OS的关系

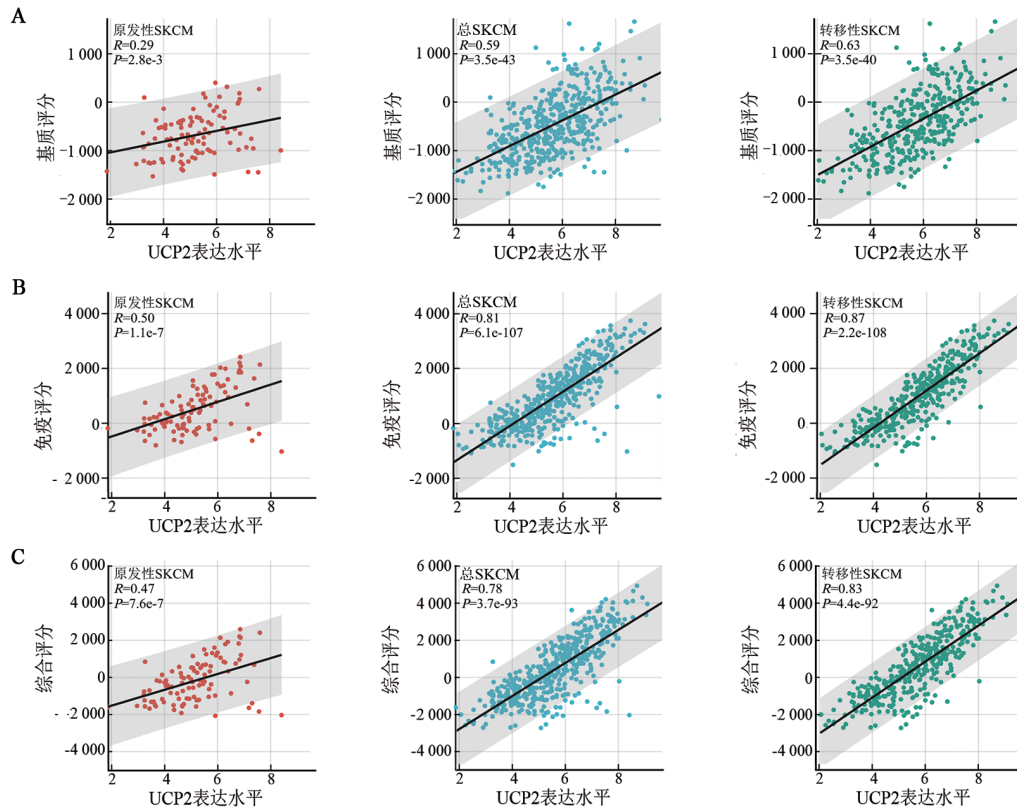


图8 UCP2表达与3组SKCM患者基质(A)、免疫(B)和综合评分(C)的相关性分析

TIMER数据库分析结果(图9)发现,UCP2表达与3组SKCM患者TME中B细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、CD4<sup>+</sup>T细

胞、巨噬细胞、DC等免疫细胞之间存在明显的正相关(均P<0.01),但与原发性SKCM相关性相对最低。

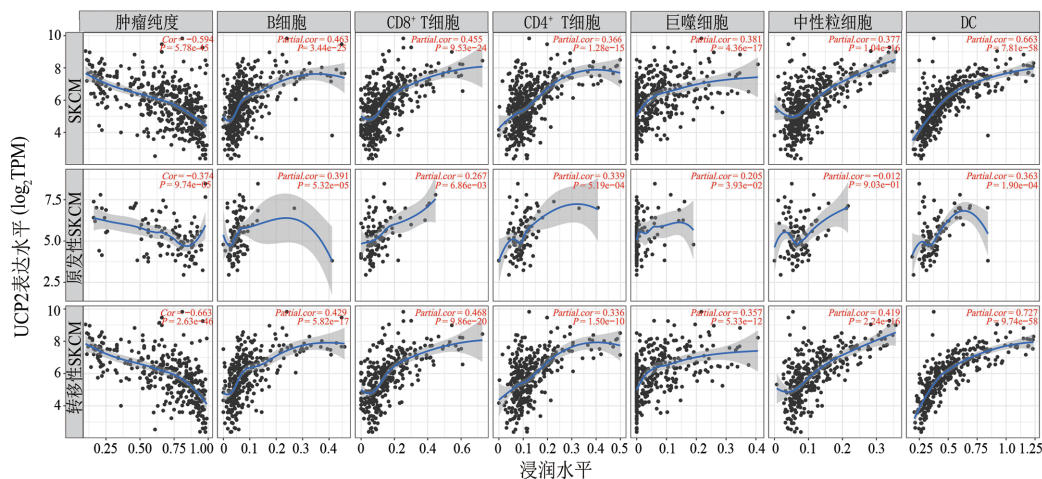


图9 UCP2表达与3组SKCM患者免疫细胞的相关性分析

TIMER 数据库分析 UCP2 表达与 3 组 SKCM 患者 TME 中免疫细胞标志物的结果(表1)发现,UCP2 表达量与 3 组 SKCM 患者 TME 中单核细胞(CD86、CSF1R)、中性粒细胞(ITGAM)、NK 细胞(KIR2DL1/3/4)、B 细胞(CD19、CD79A)、DC(HLA-DPB1、ITGAX)、肿瘤相关巨噬细胞(CCL2、IL10)、M2 型巨噬细胞(CD163、VSIG4、MS4A4A)、T 细胞(CD3E、CD2)、

CD8<sup>+</sup> T 细胞(CD8A/B)、Th 细胞(TBX21、STAT4、IFNG、TNF)、Treg 细胞(FOXP3、IL2RA、ENTPD1、TGFB1)、耗竭性 T 细胞(PDCD1、CTLA4、LAG3、HAVCR2、GZMB)等免疫细胞标志物存在明显的正相关(均  $P < 0.05$ ),但同样与原发性和转移性 SKCM 相关性明显低于总 SKCM 和转移性 SKCM。综合以上结果可以推测,UCP2 可能是 SKCM 免疫治疗靶点。

表1 UCP2 表达与 3 组 SKCM 患者 TME 中免疫细胞标志物相关性分析

免疫细胞	标志物	总 SKCM		原发性 SKCM		转移性 SKCM	
		R	P	R	P	R	P
单核细胞	CD86	0.729	<0.001	0.379	<0.001	0.786	<0.001
	CSF1R	0.693	<0.001	0.343	<0.001	0.746	<0.001
中性粒细胞	ITGAM	0.600	<0.001	0.290	0.003	0.643	<0.001
	KIR2DL1	0.354	<0.001	0.139	0.161	0.415	<0.001
NK 细胞	KIR2DL3	0.550	<0.001	0.330	<0.001	0.595	<0.001
	KIR2DL4	0.580	<0.001	0.295	0.002	0.643	<0.001
B 细胞	CD19	0.633	<0.001	0.334	<0.001	0.679	<0.001
	CD79A	0.666	<0.001	0.375	<0.001	0.717	<0.001
DC	HLA-DPB1	0.744	<0.001	0.424	<0.001	0.805	<0.001
	ITGAX	0.604	<0.001	0.273	0.005	0.640	<0.001
TIC	CCL2	0.553	<0.001	0.019	0.851	0.664	<0.001
	IL10	0.571	<0.001	0.222	0.024	0.613	<0.001
M2 型巨噬细胞	CD163	0.561	<0.001	0.233	0.018	0.595	<0.001
	VSIG4	0.573	<0.001	0.303	0.002	0.600	<0.001
	MS4A4A	0.639	<0.001	0.211	0.033	0.701	<0.001
T 细胞	CD3E	0.810	<0.001	0.534	<0.001	0.862	<0.001
	CD2	0.773	<0.001	0.47	<0.001	0.827	<0.001
CD8 <sup>+</sup> T 细胞	CD8A	0.725	<0.001	0.468	<0.001	0.763	<0.001
	CD8B	0.744	<0.001	0.485	<0.001	0.785	<0.001
Th 细胞	TBX21	0.765	<0.001	0.536	<0.001	0.807	<0.001
	STAT4	0.649	<0.001	0.287	0.003	0.711	<0.001
	IFNG	0.629	<0.001	0.337	<0.001	0.675	<0.001
	TNF	0.612	<0.001	0.356	<0.001	0.698	<0.001
Treg 细胞	FOXP3	0.763	<0.001	0.563	<0.001	0.804	<0.001
	IL2RA	0.638	<0.001	0.236	0.016	0.694	<0.001
	ENTPD1	0.411	<0.001	0.167	0.091	0.436	<0.001
	TGFB1	0.461	<0.001	0.260	0.008	0.478	<0.001
耗竭性 T 细胞	PDCD1	0.754	<0.001	0.513	<0.001	0.796	<0.001
	CTLA4	0.498	<0.001	0.299	0.002	0.512	<0.001
	LAG3	0.736	<0.001	0.494	<0.001	0.775	<0.001
	HAVCR2	0.748	<0.001	0.455	<0.001	0.794	<0.001
	GZMB	0.729	<0.001	0.461	<0.001	0.785	<0.001

### 3 讨论

UCP 已经被证实存在于肝癌、肺癌、结肠癌等多种肿

瘤中差异性表达<sup>[10]</sup>,本研究全面分析 UCP 在 SKCM 中的差异性表达,其中 UCP1 在癌和正常皮肤组织中基本不表达,只有癌组织中高表达的 UCP2 和正常皮

肤组织中高表达的UCP4有意义,UCP3和UCP5虽然在正常皮肤组织中高表达但是无意义。通过GEPIA、Ualcan和R2多个数据库探讨UCP与SKCM患者预后之间的关系,发现只有UCP2与患者预后密切相关,因此后续研究中将以UCP2为切入点,深入探讨其在SKCM肿瘤免疫微环境中的作用。既往也有研究<sup>[1]</sup>指出,UCP2高表达与卵巢癌良好的预后密切相关。本研究亚组分析结果显示,UCP2对SKCM所有患者和转移性SKCM患者预后均为保护性因素。

SKCM是对免疫调节最敏感的恶性肿瘤之一<sup>[12-13]</sup>。有研究指出,免疫抑制剂常见的标志物CSF1R、IL10、PDCD1、HAVCR2和CTLA4等<sup>[14-16]</sup>与UCP2表达呈现正相关,尽管目前免疫治疗相关的疫苗、细胞因子、细胞免疫疗法以及靶向药物能够改善患者的预后<sup>[17]</sup>,但并不是所有患者都有效,特别是针对转移性SKCM。因此,有必要深入探讨UCP2与SKCM患者TIC之间关联性,为SKCM的靶向免疫治疗提供依据。五类免疫途径——趋化因子、受体、MHC、免疫抑制剂和免疫激活剂与UCP2之间存在明显的相关性,同时在分析TME中基质、免疫和综合评分与UCP2的相关性发现,UCP2表达与总SKCM、转移性SKCM和原发性SKCM患者中均呈现正相关,但与原发性SKCM相关性较弱。分析结果再次表明,免疫治疗对转移性SKCM患者疗效最佳,同时UCP2起着免疫调节的作用。

单细胞转录组分析能够从单细胞水平探究细胞起源,发现新的细胞类群,特别是解析肿瘤免疫微环境、TIC等方面展现出独特的优势<sup>[18-21]</sup>。因此,本研究首先在正常皮肤单细胞中分析发现,UCP2基因主要在朗格汉斯细胞、T细胞等免疫细胞中高表达,说明UCP2表达主要参与构成正常皮肤免疫微环境;在SKCM单细胞TME中发现,UCP2主要在pDC、单核细胞、增殖性T细胞、NK细胞、耗竭CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞等TIC中高表达,但是在SKCM细胞、内皮细胞和成纤维细胞中表达水平均明显低于免疫细胞,由此认为UCP2与SKCM肿瘤免疫有着密切的联系,也论证了其他学者<sup>[22-23]</sup>的研究结论。有研究<sup>[6]</sup>表明,UCP2通过干扰素调节因子5通过改变TME中细胞因子微环境状态来重编排TME的免疫状态,并且可以增强传统的I型DC和CD8<sup>+</sup>T细胞依赖的抗肿瘤免疫,并使肿瘤血管正常化,进而增强抗PD-1治疗反应,UCP2与SKCM中TIC具体相互作用机制有待进行更加深入的探讨。本研究从整体水平和单细胞水平探讨SKCM中UCP2表达与TIC直接存在广泛的正相关性,也再次佐证SKCM是对免疫治疗比较敏感

的疾病之一。

综上所述,UCP家族成员中只有UCP2与SKCM患者的预后密切相关,是预测SKCM预后的标志物,同时UCP2与SKCM中TIC以及TME中五类免疫途径存在广泛的正相关,在SKCM肿瘤免疫微环境中起着调控因子的作用,为SKCM靶向治疗提供了可能的治疗靶点。

## [参考文献]

- [1] ÉRSEK B, SILLÓ P, CAKIR U, *et al.* Melanoma-associated fibroblasts impair CD8<sup>+</sup> T cell function and modify expression of immune checkpoint regulators *via* increased arginase activity [J/OL]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(2): 661-673[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7581550/>. DOI:10.1007/s00018-020-03517-8.
- [2] SADEGHI RAD H, MONKMAN J, WARKIANI M E, *et al.* Understanding the tumor microenvironment for effective immunotherapy[J]. *Med Res Rev*, 2021, 41(3): 1474-1498. DOI: 10.1002/med.21765.
- [3] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-18-3962.
- [4] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment[J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959. DOI:10.1158/2159-8290.CD-20-1808.
- [5] BAFFY G. Uncoupling protein-2 and cancer[J]. *Mitochondrion*, 2010, 10(3): 243-252. DOI:10.1016/j.mito.2009.12.143.
- [6] CHENG W C, TSUI Y C, RAGUSA S, *et al.* Uncoupling protein 2 reprograms the tumor microenvironment to support the anti-tumor immune cycle[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(2): 206-217. DOI: 10.1038/s41590-018-0290-0.
- [7] LI J R, JIA Y X, AN L, *et al.* Uncoupling protein 2 is upregulated in melanoma cells and contributes to the activation of Akt/mTOR and ERK signaling[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(5): 1252-1261. DOI: 10.3892/ijo.2020.5010.
- [8] CALVANI M, CAVALLINI L, TONDO A, *et al.* β3-adrenoreceptors control mitochondrial dormancy in melanoma and embryonic stem cells[J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 6816508[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258109/>. DOI:10.1155/2018/6816508.
- [9] SELIMOVIC D, HASSAN M, HAIKEL Y, *et al.* Taxol-induced mitochondrial stress in melanoma cells is mediated by activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) and p38 pathways *via* uncoupling protein 2[J]. *Cell Signal*, 2008, 20(2): 311-322. DOI: 10.1016/j.cellsig.2007.10.015.
- [10] BAFFY G. Mitochondrial uncoupling in cancer cells: liabilities and opportunities[J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2017, 1858(8): 655-664. DOI:10.1016/j.bbabi.2017.01.005.
- [11] HUANG J F, WANG G L, LIAO K D, *et al.* UCP1 modulates immune infiltration level and survival outcome in ovarian cancer patients[J/OL]. *J Ovarian Res*, 2022, 15(1): 16[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8800348/>. DOI: 10.1186/s13048-022-00951-z.



- [12] WEISS S A, WOLCHOK J D, SZNOL M. Immunotherapy of melanoma: facts and hopes[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(17): 5191-5201. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-1550.
- [13] 杨玥, 连斌, 王轩, 等. 抗PD-1单抗联合化疗及抗血管生成药物治疗晚期黑色素瘤的疗效和安全性[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(3): 225-229. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.03.009.
- [14] HERZBERG B, FISHER D E. Metastatic melanoma and immunotherapy[J]. *Clin Immunol*, 2016, 172: 105-110. DOI:10.1016/j.clim.2016.07.006.
- [15] CARLINO M S, LARKIN J, LONG G V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma[J]. *Lancet*, 2021, 398(10304): 1002-1014. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01206-X.
- [16] OLSON D J, EROGLU Z, BROCKSTEIN B, *et al.* Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma [J/OL]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(24): 2647-2655[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376314/>. DOI: 10.1200/JCO.21.00079.
- [17] 王琦, 蒋敬庭. 免疫细胞单细胞测序对肿瘤免疫治疗疗效预测的意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(5): 472-477. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.05.012.
- [18] LI J N, SMALLEY I, CHEN Z H, *et al.* Single-cell characterization of the cellular landscape of acral melanoma identifies novel targets for immunotherapy[J/OL]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(10): 2131-2146[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9106889/>. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-21-3145.
- [19] YAN M, HU J, PING Y Y, *et al.* Single-cell transcriptomic analysis reveals a tumor-reactive T cell signature associated with clinical outcome and immunotherapy response in melanoma[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 758288[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8602834/>. DOI:10.3389/fimmu.2021.758288.
- [20] DENG W W, MA Y B, SU Z, *et al.* Single-cell RNA-sequencing analyses identify heterogeneity of CD8<sup>+</sup> T cell subpopulations and novel therapy targets in melanoma[J/OL]. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 105-118[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7851490/>. DOI:10.1016/j.omto.2020.12.003.
- [21] SUN D Q, WANG J, HAN Y, *et al.* TISCH: a comprehensive web resource enabling interactive single-cell transcriptome visualization of tumor microenvironment[J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49 (D1): D1420-D1430[2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778907/>. DOI:10.1093/nar/gkaa1020.
- [22] ALBITTAR A A, ALHALABI O, OLIVA I C G. Immunotherapy for melanoma[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 51-68. [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41008-7\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-41008-7_3). DOI: 10.1007/978-3-030-41008-7\_3.
- [23] RODRIGUEZ-CERDEIRA C, CARNERO GREGORIO M, LÓPEZ-BARCENAS A, *et al.* Advances in immunotherapy for melanoma: a comprehensive review[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 3264217 [2022-06-14]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5564072/>. DOI:10.1155/2017/3264217.

[收稿日期] 2022-06-15

[修回日期] 2022-08-22

[本文编辑] 党瑞山