

网络出版时间:2024-04-29 17:08:52 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240429.1146.030

## TEAD1/TEAD4 基因多态性与非贲门胃癌变关系的研究

阎小霞<sup>1</sup>,董文杰<sup>1</sup>,张云翔<sup>2</sup>,高芳<sup>2</sup>,贾彦彬<sup>1</sup>

**摘要** 目的 探讨 TEA 转录因子 1 (TEAD1) 基因单核苷酸多态性 (SNP) rs2304733、TEA 转录因子 4 (TEAD4) SNP rs7135838 和 rs1990330 与非贲门胃癌变发病风险的关系。方法 采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测正常对照组血清样本中抗幽门螺杆菌 (Hp) 的特异性抗体,根据抗体滴度将 470 例正常对照组分为 Hp 感染阴性组 ( $n = 223$ ) 和阳性组 ( $n = 247$ )。在 450 例非贲门胃癌病例组和 470 例对照组中,采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性 (PCR-RFLP) 技术对各 SNP 位点进行基因分型,采用非条件性

Logistic 回归评估各 SNP 位点与非贲门胃癌变发病风险的关系。结果 TEAD1、TEAD4 各 SNP 位点均与 Hp 感染没有关联;TEAD1 rs2304733 与非贲门胃癌的发病风险相关,与携带 TT 基因型者相比,携带 CT 基因型及 CC 基因型者均增加了非贲门胃癌的发病风险 (CT vs TT:  $OR = 2.321$ , 95%  $CI$ : 1.690 ~ 3.188; CC vs TT:  $OR = 5.140$ , 95%  $CI$ : 1.080 ~ 24.463);TEAD4 rs1990330 与非贲门胃癌发病风险相关,与携带 GG 基因型者相比,携带 GT 基因型者增加了非贲门胃癌的发病风险 ( $OR = 2.405$ , 95%  $CI$ : 1.480 ~ 3.908);TEAD4 rs7135838 与非贲门胃癌的发病风险无关联;TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838 以及 rs1990330 对非贲门胃癌发病风险存在交互作用 ( $P < 0.05$ )。结论 在包头地区汉族人群中,TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs1990330 在 Hp 感染中不起主要作用,在非贲门胃癌发病风险中可能起一定作用;TEAD4 rs7135838 在 Hp 感染以及非贲门胃癌发病风险中可能均不起主要作用;TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs1990330 对非贲门胃癌发病风险的协同效应最强,为最佳交互模型。

**关键词** TEA 转录因子 1;TEA 转录因子 4;基因多态性;幽门螺杆菌;非贲门胃癌

**中图分类号** R 735.2

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2024)05-0863-06  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.05.018

2023-12-15 接收

基金项目:内蒙古自治区自然科学基金(编号:2020LH08004、2021MS08054);内蒙古自治区卫生健康科技计划项目(编号:202201370);包头医学院创新团队发展计划项目(编号:byextd-06);包头医学院花蕾计划项目(编号:HL2021034)

作者单位:包头医学院<sup>1</sup>基础医学与法医学院、<sup>2</sup>医学技术与麻醉学院,包头 014040

作者简介:阎小霞,女,硕士研究生;

高芳,女,副教授,责任作者, E-mail: 34646929@qq.com;

贾彦彬,女,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: jyb690318@hotmail.com

used as the control group. MTT, EdU staining and cell plate cloning were used to detect the effect of HDG on the proliferation of GBM cells. Trypan blue staining was used to detect GBM cell death affected by HDG. The effects of HDG on migration and invasion of GBM cells were detected by cell scratch and Transwell assay. To analyze the effects of HDG on apoptosis of GBM cells, apoptosis-related proteins Bcl-2, Bax, p53 and cleaved caspase-3 were detected by Western blot. Mitochondrial potential change was detected by JC-10 staining, and apoptotic cell count was displayed by Annexin V-FITC staining. The effect of HDG on tumor bearing in GBM was analyzed by xenotransplantation in BALB/C mice. **Results** Compared with the control group (HDG 0  $\mu\text{mol/L}$ ), HDG significantly inhibited the proliferation, migration and invasion of U87 and U251 cells, and they were dependent on the use dose of HDG. Trypan blue staining showed that HDG obviously increased death number of GBM cells. The mitochondrial potential of GBM cells was remarkably decreased, the number of apoptotic GBM cells obviously increased, the expressions of apoptosis-related proteins p53, Bax, cleaved-caspase3 were up-regulated and Bcl-2 was down-regulated by HDG in U87 and U251 cells. HDG significantly inhibited the size of subcutaneous GBM, the Ki67 positive rate of GBM cells and caused a large number of GBM cells to die in BALB/C mice. HDG had no obvious toxic effect on human HEB cells and the liver of tumor-bearing mice. **Conclusion** HDG can significantly inhibit the proliferation, migration and invasion of GBM cells and induce the apoptosis of them. The mechanism of HDG induced apoptosis of GBM cells may be through mitochondrial damage and regulation of p53 and Bcl-2/Bax expression.

**Key words** hederagenin; glioblastoma; proliferation; migration; apoptosis

胃癌(gastric cancer, GC)是一种复杂的多基因病,其癌变是一个多步骤、多阶段的过程,其中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染是导致非贲门胃癌发生的始动因子。据文献<sup>[1]</sup>报道大约有80%的非贲门胃癌与Hp感染高度相关,但只有1%~3%的Hp感染阳性者发展为胃癌<sup>[2]</sup>,表明宿主的遗传因素,尤其是宿主的基因单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)与非贲门胃癌变的易感性相关联<sup>[3-4]</sup>。

TEA结构域转录因子(TEA domain transcription factor, TEAD)是发育、组织稳态和癌症进展中的关键调节因子,在早期发育和细胞衰老过程中至关重要<sup>[5]</sup>。研究<sup>[6]</sup>表明TEAD1和TEAD4的高水平表达与胃癌的发生发展及预后密切相关,可作为胃癌的风险预测以及预后标志物。且研究<sup>[7]</sup>表明Hp感染增加了TEAD的转录活性,可见TEAD在胃癌变过程中可能发挥了一定的作用。因此,TEAD1和TEAD4可作为研究非贲门胃癌变的重要候选基因。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选取920例在包头地区生活5年以上且互无血缘关系的汉族人群。其中450例非贲门胃癌病例排除了继发与复发型胃癌患者以及接受过放化疗和放疗的患者;470例对照组无明显的胃部疾病史和遗传病史、癌症病史,也未接受过Hp清除治疗及胃部手术。所有研究对象均签署了知情同意书,且获得了包头医学院医学伦理委员会的批准[包医伦审人体2021第(006)号]。

**1.2 仪器与试剂** 人Hp抗体(HP-Ab)ELISA检测试剂盒购自苏州艾莱萨生物科技有限公司;人血液基因组DNA提取试剂盒以及2×Taq PCR Master-Mix均购自北京天根生化科技有限公司;上下游引物均购自上海捷瑞生物工程有限公司;限制性内切酶(BseYI、HphI、SfaNI)以及10×NE Buffer均购自北京NEB有限公司;Biosharp琼脂糖购自北京兰杰柯生物科技有限公司。PCR仪购自美国THERMO公司;恒温水浴箱购自上海一恒公司;电泳仪购自北京百晶生物技术有限公司;化学发光成像仪(Azure c300)购自美国Auze公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 SNP筛选** 根据文献<sup>[8]</sup>报道,TEAD1 rs2304733和TEAD4 rs713538可能具有潜在的生物学功能;TEAD4 rs1990330与黑色素瘤预后较差相关<sup>[9]</sup>。因此,该研究筛选了与疾病进行过关联研究

的3个SNP位点进行初步研究。

**1.3.2 Hp的检测** 采用人Hp抗体(HP-Ab)ELISA检测试剂盒检测Hp感染情况,严格按照说明书推荐的标准判定结果:样品OD值>阴性对照孔OD平均值+0.15,则为Hp感染阳性,反之为Hp感染阴性。

**1.3.3 基因分型** 采用人血液基因组DNA提取试剂盒提取外周血白细胞DNA,采用聚合酶链式反应-限制性片段长度多态性(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)技术进行基因分型。PCR反应体系为25 μl,包含2×Taq Master Mix 12.5 μl、基因组DNA 100 ng、上下游引物各5 pmol。PCR反应条件为:94℃预变性5 min;32个循环的94℃变性30 s,58℃退火30 s,72℃延伸60 s;最后72℃延伸5 min。酶切反应体系为10 μl,包含限制性内切酶5 U,10×NE Buffer 1 μl,PCR扩增产物2.5 μl。酶切体系混匀离心后放置于37℃的恒温水浴箱内孵育1.5 h后,于2%的琼脂糖凝胶进行电泳,通过化学发光成像仪观察酶切后出现的片段大小并判断其基因型。各PCR引物序列及产物长度、各限制性内切酶和相对应的反应温度以及酶切片长度详见表1。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS 26.0统计软件进行分析。采用两独立样本t检验以及Pearson  $\chi^2$ 检验分析组间的年龄和性别分布差异。采用拟合优度 $\chi^2$ 检验分析TEAD1、TEAD4基因各SNP位点基因型分布是否符合Hardy-Weinberg平衡定律。采用非条件性Logistic计算调整年龄、性别后的比值比(OR)以及95%置信区间(CI),以此评估TEAD1、TEAD4各SNP位点基因型在共显性、显性、隐性、超显性4种遗传模型下与非贲门胃癌变发病风险的关系,计算赤池信息准则(AIC)和贝叶斯信息准则(BIC)。采用Haploview 4.2软件分析TEAD4 2个SNP位点的连锁不平衡并构建单体型。采用广义多因子降维方法(GMDR)软件分析SNP-SNP交互作用,筛选对非贲门胃癌变发病风险可能产生交互作用的基因多态性位点。

## 2 结果

**2.1 一般临床资料比较** 470例对照组和450例病例组在年龄和性别分布的差异均无统计学意义,见表2。在470例对照组中,223例Hp感染阴性组和247例Hp感染阳性组在年龄和性别分布的差异均无统计学意义,见表3。

表1 TEAD1、TEAD4 基因各 SNP 位点的 PCR 引物序列和长度、酶切条件及酶切片段

SNP No.	引物序列(5'-3')	PCR 长度(bp)	内切酶	反应温度(°C)	酶切后片段长度(bp)
rs2304733	F: AACTGGAATGAGGCTTGCTG R: GGGACACTCACCTGGAATG	286	BseYI	37	TT 基因型:286 CC 基因型:208,78 CT 基因型:286,208,78
rs7135838	F: GACGAGACTGGGAAGAGCGAG R: ACAGGCAGTCCGCTTACCT	250	SfaNI	37	CC 基因型:250 GG 基因型:161,88 CG 基因型:250,161,88
rs1990330	F: AGAGGGCTGGACTAGGTAGA R: CCTCCCTGTCTGCTGTCA	192	HphI	37	TT 基因型:192 GG 基因型:132,92 GT 基因型:192,132,92

表2 对照组和病例组一般临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ 

组别	n	平均年龄(岁)	性别	
			男	女
对照	470	59.14 ± 11.08	323(68.7)	147(31.3)
病例	450	60.22 ± 10.32	335(74.4)	115(25.6)
$t/\chi^2$		1.525	3.694	
P 值		0.128	0.055	

表3 Hp 感染阴性组和阳性组一般临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$ 

组别	n	平均年龄(岁)	性别	
			男	女
Hp <sup>(-)</sup>	223	59.14 ± 11.58	151(67.7)	72(32.3)
Hp <sup>(+)</sup>	247	59.15 ± 10.63	172(69.6)	75(30.4)
$t/\chi^2$		0.007	0.202	
P 值		0.995	0.653	

表4 不同遗传模型下 TEAD1、TEAD4 基因各 SNP 与 Hp 感染风险的关系 $[n(\%)]$ 

SNP	模型	基因型	Hp <sup>(-)</sup>	Hp <sup>(+)</sup>	OR(95% CI) <sup>a</sup>	AIC	BIC
rs2304733	共显性	TT	189 (84.8)	202 (81.8)	1	657.1	673.7
		CT	34 (15.2)	43 (17.4)	1.171(0.714 ~ 1.922)		
		CC	0 (0)	2 (0.8)	1.010(0.996 ~ 1.024)		
	显性	TT	189 (84.8)	202 (81.8)	1	657.4	674.1
		CT + CC	34 (15.2)	45 (18.2)	1.229(0.752 ~ 2.008)		
		TT + CT	223 (100.0)	245(99.2)	1		
	隐性	CC	0 (0)	2 (0.8)	1.008(0.997 ~ 1.020)	655.5	672.1
		TT + CC	189 (84.8)	204 (82.6)	1		
		CT	34 (15.2)	43 (17.4)	1.162(0.708 ~ 1.906)		
rs7135838	共显性	CC	210 (94.2)	220 (89.1)	1	684.9	701.6
		CG	13 (5.8)	27 (10.9)	1.974(0.991 ~ 3.933)		
		GG	0 (0)	0 (0)	-		
	显性	CC	210 (94.2)	220 (89.1)	1	684.9	701.6
		CG + GG	13 (5.8)	27 (10.9)	1.974(0.991 ~ 3.933)		
		CC + CG	223 (100.0)	247 (100.0)	1		
	隐性	GG	0 (0)	0 (0)	-	686.8	699.2
		CC + GG	210 (94.2)	220 (89.1)	1		
		CG	13 (5.8)	27 (10.9)	1.974(0.991 ~ 3.933)		
rs1990330	共显性	GG	210 (94.2)	234 (94.7)	1	688.7	705.3
		GT	13 (5.8)	13 (5.3)	0.900(0.408 ~ 1.986)		
		TT	0 (0)	0 (0)	-		
	显性	GG	210 (94.2)	234 (94.7)	1	688.7	705.3
		GT + TT	13 (5.8)	13 (5.3)	0.900(0.408 ~ 1.986)		
		GG + GT	223 (100.0)	247 (100.0)	1		
	隐性	TT	0 (0)	0 (0)	-	686.8	699.3
		GG + TT	210 (94.2)	234 (94.7)	1		
		GT	13 (5.8)	13 (5.3)	0.900(0.408 ~ 1.986)		

a: 平衡了性别和年龄因素

**2.2 TEAD1、TEAD4 基因 SNP 与非贲门胃癌发病风险的关系** TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838 以及 rs1990330 的基因型分布在对照组均符合 Hardy-Weinberg 平衡定律 (rs2304733:  $\chi^2 = 0.730, P = 0.694$ ; rs7135838:  $\chi^2 = 1.013, P = 0.603$ ; rs1990330:  $\chi^2 = 0.022; P = 0.989$ )。在 4 种遗传模型下 TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838 以及 rs1990330 均与 Hp 感染无关联。见表 4。TEAD1 rs2304733 在共显性、显性、超显性 3 种遗传模型下均与非贲门胃癌发病风险关联,其中共显性遗传模型为最佳模型,其 AIC 和 BIC 的值最小。在共显性遗传模型中,与携带 TT 基因型者相比,携带 CT 基

因型及 CC 基因型者非贲门胃癌的发病风险均增加 (CT vs TT:  $OR = 2.321, 95\% CI: 1.690 \sim 3.188$ ; CC vs TT:  $OR = 5.140, 95\% CI: 1.080 \sim 24.463$ ); TEAD4 rs7135838 在 4 种遗传模型下均与非贲门胃癌的发病风险无关联; 在所有的样本中, TEAD4 rs1990330 TT 基因型均未出现; 结果显示 rs1990330 与非贲门胃癌的发病风险关联, 携带 GT 基因型者与携带 GG 基因型者相比, 非贲门胃癌的发病风险增加 ( $OR = 2.405, 95\% CI: 1.480 \sim 3.908$ )。见表 5。

**2.3 TEAD4 基因的单体型与非贲门胃癌变发病风险的关系** 对 TEAD4 2 个 SNP 位点进行连锁不平衡分析发现无论以 Hp ( $LOD = 0.50, r^2 = 0.001$ ) 还是非贲门胃癌 ( $LOD = 1.22, r^2 = 0.002$ ) 为结局变量, rs7135838 和 rs1990330 连锁程度低, 均未能构建出单体型。

**2.4 SNP-SNP 对非贲门胃癌变发病风险的交互作用分析** 采用 GMDR 软件 (Beta version 0.7, University of Virginia, Charlottesville, VA) 对 TEAD1、TEAD4 多态性位点间可能存在的高阶交互作用进

行分析。结果显示, 在 3 种模型下 TEAD1、TEAD4 多态性位点对 Hp 感染均不存在交互作用。见表 6; 对非贲门胃癌发病风险均存在交互作用 ( $P < 0.05$ ), 且 TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs1990330 位点对非贲门胃癌发病风险存在的二阶交互作用预测准确率最高, 为最佳交互模型。见表 7。

### 3 讨论

Hippo 信号通路通过调节细胞增殖、分化、免疫反应, 促进了肿瘤的发生<sup>[10]</sup>。TEADs 作为 Hippo 通路中 YAP 的重要下游靶点, 在细胞生长调控中发挥着重要的功能意义<sup>[11]</sup>。Molina-Castro et al<sup>[12]</sup> 研究表明黏附于人胃上皮细胞的 Hp 可触发 Hippo-YAP1/TEAD 途径以此破坏黏膜内稳态。此外, Zhou et al<sup>[6]</sup> 研究表明在胃癌组织中 TEAD1 的蛋白水平和 mRNA 表达水平明显增高, 且 TEAD1 过表达与胃癌较差的预后相关, 而 TEAD4 过表达导致了胃癌上皮-间质转化和存活率降低。因此, TEAD1 和 TEAD4 是促进胃癌细胞生长的重要致癌因子, 可

表 5 不同遗传模型下 TEAD1、TEAD4 基因各 SNP 与非贲门胃癌发病风险的关系 [n (%)]

SNP	模型	基因型	对照组	病例组	OR(95% CI) <sup>a</sup>	AIC	BIC	
rs2304733	共显性	TT	391(83.2)	301(66.9)	1	1 245.4	1 264.7	
		CT	77(16.4)	141(31.3)	2.321(1.690 ~ 3.188)			
		CC	2(0.4)	8(1.8)	5.140(1.080 ~ 24.463)			
	显性	TT	391(83.2)	301(66.9)	1	1 246.5	1 265.8	
		CT+CC	79(16.8)	149(33.1)	2.392(1.749 ~ 3.271)			
	隐性	TT+CT	468(99.6)	442(98.2)	1	1 273.4	1 292.7	
		CC	2(0.4)	8(1.8)	4.202(0.883 ~ 19.998)			
	超显性	TT+CC	401(83.6)	309(68.7)	1	1 250.8	1 270.1	
		CT	77(16.4)	141(31.3)	2.271(1.654 ~ 3.118)			
	rs7135838	共显性	CC	430(91.5)	415(92.2)	1	1 337.2	1 356.5
			CG	40(8.5)	35(7.8)	0.874(0.543 ~ 1.406)		
			GG	0(0)	0(0)	-		
显性		CC	430(91.5)	415(92.2)	1	1 337.2	1 356.5	
		CG+GG	40(8.5)	35(7.8)	0.874(0.543 ~ 1.406)			
隐性		CC+CG	470(100.0)	450(100.0)	1	1 335.5	1 345.0	
		GG	0(0)	0(0)	-			
超显性		CC+GG	430(91.5)	415(92.2)	1	1 337.2	1 356.5	
		CG	40(8.5)	35(7.8)	0.874(0.543 ~ 1.406)			
rs1990330		共显性	GG	444(94.5)	394(87.6)	1	1 324.3	1 343.6
			GT	26(5.5)	56(12.4)	2.405(1.480 ~ 3.908)		
			TT	0(0)	0(0)	-		
	显性	GG	444(94.5)	394(87.6)	1	1 324.3	1 343.6	
		GT+TT	26(5.5)	56(12.4)	2.405(1.480 ~ 3.908)			
	隐性	GG+GT	470(100)	450(100)	1	1 335.5	1 350.0	
		TT	0(0)	0(0)	-			
	超显性	GG+TT	444(94.5)	394(87.6)	1	1 324.3	1 343.6	
		GT	26(5.5)	56(12.4)	2.405(1.480 ~ 3.908)			

<sup>a</sup>: 平衡了性别和年龄因素

表6 SNP-SNP对Hp感染风险的交互作用分析

模型	训练集	验证集	交叉验证	P值
	准确率	准确率	一致率	
[rs7135838]	0.525 9	0.486 2	7/10	0.945 3
[rs2304733-rs7135838]	0.538 0	0.532 7	10/10	0.171 9
[rs2304733-rs7135838-rs1990330]	0.538 1	0.518 9	10/10	0.171 9

表7 SNP-SNP对非贲门胃癌发病风险的交互作用分析

模型	训练集	验证集	交叉验证	P值
	准确率	准确率	一致率	
[rs2304733]	0.578 7	0.579 0	10/10	0.010 7
[rs2304733-rs1990330]	0.594 0	0.593 8	10/10	0.010 7
[rs2304733-rs7135838-rs1990330]	0.594 1	0.593 1	10/10	0.010 7

作为胃癌变分子遗传学研究的重要候选基因。但目前关于TEAD1和TEAD4基因多态性与非贲门胃癌变发病风险的研究还未见报道。因此,该研究在包头汉族人群中分析TEAD1和TEAD4的基因多态性与Hp感染风险以及非贲门胃癌遗传易感性的关系。

该研究结果显示TEAD1基因SNP rs2304733在共显性、显性、超显性三种遗传模型下均与非贲门胃癌的发病风险相关,其中共显性模型为最佳模型,其AIC和BIC的值最小。在共显性模型中,携带CT基因型和CC基因型者与携带TT基因型者相比,非贲门胃癌的发病风险均增加。由此可知,TEAD1基因SNP rs2304733的CT基因型和CC基因型可能是包头汉族人群中非贲门胃癌发病的危险因素。然而,Xia et al<sup>[8]</sup>研究表明SNP rs2304733与肝癌的总体生存时间没有显著相关性,结果的差异可能与不同疾病的发病机制以及同一基因多态性在不同疾病中所起的作用不同有关。

TEAD4基因SNP rs7135838在四种遗传模型下均与非贲门胃癌发病风险无关;而TEAD4基因SNP rs1990330在共显性、显性、超显性遗传模型下均与非贲门胃癌发病风险相关。在所有的样本中,TEAD4 rs1990330 TT基因型均未出现,因此携带GT基因型者与携带GG基因型者相比,非贲门胃癌的发病风险增加。由此可知,在包头汉族人群中TEAD4基因SNP rs1990330的GT基因型与GG基因型相比是非贲门胃癌发病的危险因素。Xia et al<sup>[8]</sup>研究报道SNP rs7135838与中国人群中肝癌患者的总体生存时间没有显著相关性,提示SNP rs7135838可能在非贲门胃癌的发生和肝癌的预后中不起主要作用。Yuan et al<sup>[9]</sup>研究发现rs1990330可作为皮肤黑色素瘤预后生存的独立预测因子,SNP

rs1990330 GT + TT基因型与GG基因型相比,与皮肤黑色素瘤更差的预后生存显著相关。该研究的结果与Yuan et al<sup>[9]</sup>的研究结果提示SNP rs1990330可能是预测非贲门胃癌发生以及黑色素瘤预后的遗传标记,GT基因型是非贲门胃癌发病风险以及黑色素瘤预后的危险因素。

然而,TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838以及rs1990330在4种遗传模型下与Hp感染均无关联( $P > 0.05$ )。TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs1990330与Hp感染以及非贲门胃癌发病风险关联性的差异可能与同一多态性在胃癌变的不同阶段所起的作用不同有关;而TEAD4 rs7135838在Hp感染以及非贲门胃癌发病风险中可能均不起主要作用。

临床上根据肿瘤发生的位置将胃癌分为贲门胃癌和非贲门胃癌。由于贲门胃癌与食管癌在发病原因、病理组织学特征以及流行病学上相似,因此该研究限定非贲门胃癌患者为研究对象,从而避免由于研究对象的临床异质性对研究结果造成的影响。然而,由于该研究的样本量偏低,还需进一步扩大样本量,以明确TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838以及rs1990330与非贲门胃癌变发病风险的确切关系。同时,该研究还表明TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs7135838以及rs1990330与非贲门胃癌发病风险均存在交互作用,其中TEAD1 rs2304733、TEAD4 rs1990330位点的二阶交互作用对非贲门胃癌发病风险的协同作用最强。但目前,关于这些多态性与非贲门胃癌发病风险的交互作用研究还未见报道,因此,该研究的结果还需要进一步验证。

### 参考文献

- [1] Yang L, Kartsonaki C, Yao P, et al. The relative and attributable risks of cardia and non-cardia gastric cancer associated with *Helicobacter pylori* infection in China: A case-cohort study [J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e888 - 96.
- [2] Du Y, Zhu H, Liu J, et al. Consensus on eradication of *Helicobacter pylori* and prevention and control of gastric cancer in China (2019, Shanghai) [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(4): 624 - 9.
- [3] 卫星如,马立聪,田旭阳,等. Toll样受体9基因多态性和幽门螺杆菌感染的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(1): 142 - 5.
- [4] 杨霞,董文杰,高芳,等. VGLL4基因多态性与非贲门胃癌遗传易感性的关系[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(4): 636 - 9.
- [5] Shi Z, He F, Chen M, et al. DNA-binding mechanism of the Hippo pathway transcription factor TEAD4 [J]. *Oncogene*, 2017, 36

- (30):4362–9.
- [6] Zhou Y, Huang T, Zhang J, et al. TEAD1/4 exerts oncogenic role and is negatively regulated by miR-4269 in gastric tumorigenesis[J]. *Oncogene*, 2017, 36(47):6518–30.
- [7] Tiffon C, Giraud J, Molina-Castro S E, et al. TAZ controls *Helicobacter pylori*-induced epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell-like invasive and tumorigenic properties[J]. *Cells*, 2020, 9(6):1462.
- [8] Xia H, Wen J, Zhao W, et al. The prognostic impacts of TEA domain (TEAD) transcription factor polymorphisms in Chinese hepatocellular carcinoma patients[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41):69823–32.
- [9] Yuan H, Liu H, Liu Z, et al. Genetic variants in Hippo pathway genes YAP1, TEAD1 and TEAD4 are associated with melanoma-specific survival[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(3):638–45.
- [10] Zanconato F, Cordenonsi M, Piccolo S. YAP/TAZ at the roots of cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6):783–803.
- [11] Meng Z, Moroishi T, Guan K L. Mechanisms of Hippo pathway regulation[J]. *Genes Dev*, 2016, 30(1):1–17.
- [12] Molina-Castro S E, Tiffon C, Giraud J, et al. The Hippo kinase LATS2 controls *Helicobacter pylori*-induced epithelial-mesenchymal transition and intestinal metaplasia in gastric mucosa[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 9(2):257–76.

## Associations of TEAD1/TEAD4 gene polymorphisms with non-cardia gastric carcinogenesis

Yan Xiaoxia<sup>1</sup>, Dong Wenjie<sup>1</sup>, Zhang Yunxiang<sup>2</sup>, Gao Fang<sup>2</sup>, Jia Yanbin<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>*School of Basic Medicine and Forensic Medicine*, <sup>2</sup>*College of Medical Technology and Anesthesia, Baotou Medical College, Baotou 014040*)

**Abstract Objective** To investigate the associations of the single nucleotide polymorphism (SNP) rs2304733 in TEA domain transcription factor 1 (TEAD1), rs7135838 and rs1990330 in TEA domain transcription factor 4 (TEAD4) genes with the risk of non-cardia gastric carcinogenesis. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect specific antibodies against *Helicobacter pylori* (Hp) in serum samples of the normal control group. 470 normal controls were divided into Hp infection negative group ( $n = 223$ ) and positive group ( $n = 247$ ) based on antibody titers. In the 450 non-cardia gastric cancer cases and 470 controls, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) was used to genotype the each SNP locus. The unconditional Logistic regression method was used to evaluate the associations between each SNP locus and the risk of non-cardia gastric carcinogenesis. **Results** The SNPs of TEAD1 and TEAD4 were not associated with Hp infection. TEAD1 rs2304733 was associated with the risk of non-cardia gastric cancer. Compared with the carriers of TT genotype, the carries of CT and CC genotypes had an increased risk of non-cardia gastric cancer (CT vs TT:  $OR = 2.321$ , 95%  $CI$ : 1.690–3.188; CC vs TT:  $OR = 5.140$ , 95%  $CI$ : 1.080–24.463). TEAD4 rs1990330 was associated with the risk of non-cardia gastric cancer. Compared with the carriers of GG genotype, those with GT genotype had an increased risk of non-cardia gastric cancer ( $OR = 2.405$ , 95%  $CI$ : 1.480–3.908). TEAD4 rs7135838 was not associated with the risk of non-cardia gastric cancer. TEAD1 rs2304733, TEAD4 rs7135838 and rs1990330 had interaction effects on the risk of non-cardia gastric cancer ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In Baotou Han population, TEAD1 rs2304733 and TEAD4 rs1990330 do not play a major role in Hp infection, but may play a role in the risk of non-cardia gastric cancer. TEAD4 rs7135838 may not play a major role in the risk of Hp infection and non-cardia gastric cancer. TEAD1 rs2304733 and TEAD4 rs1990330 have the strongest synergistic effect on the risk of non-cardia gastric cancer, which is the best interaction model.

**Key words** TEA transcription factor 1; TEA transcription factor 4; gene polymorphism; *Helicobacter pylori*; non-cardia gastric cancer