

基于糖酵解基因头颈部鳞状细胞癌预后风险模型的构建

孔静文, 汪若璜

青岛大学, 山东 青岛

收稿日期: 2022年10月3日; 录用日期: 2022年10月27日; 发布日期: 2022年11月8日

摘要

目的: 基于糖酵解基因构建头颈部鳞状细胞癌的预后风险模型。方法: 从TCGA数据库中下载头颈部鳞状细胞癌的转录组数据和临床信息。从GSEA官网中下载糖酵解相关基因集, 并进行基因集富集分析, 筛选出表达有显著差异的糖酵解基因集进行后续分析。使用单因素COX回归分析、多因素COX回归分析、LASSO回归分析构建头颈部鳞状细胞癌的预后风险模型。将风险评分与年龄、性别、肿瘤分期、分级等临床特征结合, 构建动态列线图并绘制校准曲线。使用cBioportal进行模型基因突变情况分析和模型基因的差异分析。用Kaplan-Meier法进行高风险组和低风险组总生存期差异分析和数据分层分析。结果: 成功构建出基于16个糖酵解基因的头颈部鳞状细胞癌的预后风险模型, 并且可以作为独立预测因子预测患者的预后。结论: 基于16个糖酵解基因构建出的HNSCC的预后风险模型, 为HNSCC的诊断、治疗以及预后提供新的靶点和方向。

关键词

头颈部鳞状细胞癌, 糖酵解, 预后, TCGA

Construction of a Prognostic Risk Model for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Based on Glycolysis-Related Genes

Jingwen Kong, Ruohuang Wang

Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 3rd, 2022; accepted: Oct. 27th, 2022; published: Nov. 8th, 2022

文章引用: 孔静文, 汪若璜. 基于糖酵解基因头颈部鳞状细胞癌预后风险模型的构建[J]. 临床医学进展, 2022, 12(11): 9911-9923. DOI: 10.12677/acm.2022.12111430

Abstract

Objective: To construct a prognostic risk model for head and neck squamous cell carcinoma based on glycolysis-related genes. **Methods:** The transcriptome data and clinical information of head and neck squamous cell carcinoma were downloaded from TCGA database. Glycolytic gene sets were downloaded from the official website of GSEA, and gene set enrichment analysis was conducted to screen out glycolytic gene sets with significant differences in expression for subsequent analysis. Univariate COX regression analysis, multivariate COX regression analysis and LASSO regression analysis were used to construct the prognostic risk model of head and neck squamous cell carcinoma. The risk score was combined with clinical characteristics such as age, gender, tumor stage and grade to construct a dynamic nomogram and draw a calibration curve. Cbioportal was used to analyze the mutation status of model genes and the difference of model genes. Kaplan-Meier method was used to analyze the difference of overall survival between the high-risk group and the low-risk group and to analyze the data stratification. **Results:** The prognostic risk model of head and neck squamous cell carcinoma based on 16 glycolysis-related genes was successfully constructed and could be used as an independent predictor to predict the prognosis of patients. **Conclusion:** The prognostic risk model of HNSCC based on 16 glycolysis-related genes provides a new target and direction for the diagnosis, treatment and prognosis of HNSCC.

Keywords

Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, Glycolysis, Prognosis, TCGA

Copyright © 2022 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. 前言

头颈部鳞状细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一, 是一组具有异质性的上皮源性肿瘤, 主要发生在口腔、唇部、咽喉部、鼻窦和其他头颈部位[1]。有发病率高、死亡率高、复发率高等特点。HNSCC最常见的危险因素是饮酒、吸烟和 HPV 病毒感染。目前的治疗方式是放疗、化疗、手术联合的综合治疗方案。远处转移率高(20%~30%)、局部复发率高(50%~60%)和放化疗抵抗等特点增加了 HNSCC 患者的治疗难度[2] [3]。据统计, HNSCC 的发病率在逐年上升, 患者 5 年生存率 < 50%, 局部进展期的复发或转移的患者生存期 < 1 年。由于 HNSCC 的病因复杂性和异质性, 并且缺乏早期诊断和预测的生物标志物导致 HNSCC 患者预后不良, 因此寻找有助于预测 HNSCC 的预后和指导治疗的新型分子标志物具有重要的意义。

细胞代谢重编程是细胞为满足能量的需求, 通过改变代谢模式促进肿瘤细胞的生长和增殖, 被认为是肿瘤细胞独特的标志之一。Warburg Effect 是指肿瘤细胞改变能量代谢方式使自身迅速适应低氧、酸性等不利于其生长的肿瘤微环境而快速增殖的现象, 代谢重编程主要包括糖酵解、脂质代谢、氨基酸代谢等。本研究是探讨糖酵解基因与头颈部鳞状细胞癌患者预后之间的关系[4]。研究发现, 随着糖酵解程度的增加, 不同的信号分子通路被激活, 促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移, 也增强了肿瘤细胞的耐药性[5], 提示我们糖酵解对肿瘤的预后、诊断和治疗有重要的意义。

本研究通过下载 TCGA 数据库中头颈部鳞状细胞癌的转录组数据和临床信息, 在 GSEA 数据库中下

载了 5 个糖酵解相关基因集, 通过基因集富集分析筛选出 254 个表达量有显著差异的糖酵解相关基因, 进行后续分析。我们使用单因素、多因素 COX 回归分析、LASSO 回归分析等方法构建了由 16 个糖酵解基因(STC2、STC1、GNPDA1、EXT2、PRPS1、HK1、GMPPB、TXN、HMMR、CHPF、PGK1、PYGL、SOD1、CTH、GALE、PLOD2)组成的 HNSCC 的预后风险模型。此外, 我们证实该预后模型可以作为 HNSCC 的独立预测因子, 高风险组患者的预后明显要差于低风险组患者的预后, 并且预测性能要高于其他临床特征。

2. 方法

2.1. 数据下载

从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中下载头颈部鳞状细胞癌的转录组数据(n = 546)和临床信息数据(n = 528)。临床信息包括患者的年龄、性别、肿瘤的 TNM 分期、分级。

2.2. GSEA 富集分析

GSEA 官网(<http://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)中下载糖酵解基因集, 通过生物信息学的方法研究 HNSCC 肿瘤组织和正常组织中糖酵解基因集是否有显著差异, 筛选标准为 $P < 0.05$ 。将基因集中有显著差异的基因用于后续的研究。

2.3. 糖酵解基因预后风险模型的构建

使用 R 软件进行单因素、多因素 COX 回归、LASSO 回归分析识别与 HNSCC 预后相关的糖酵解基因, 并构建预后风险模型。风险评分的计算公式是风险得分 = $\sum_{j=1}^n \text{Coef}_j \times X_j$, 使用 survival 包进行 Kaplan-Meier 生存分析, 比较高低风险组的总生存期的差异。采用受试者工作特征曲线评估该模型的区分能力。我们使用多因素 COX 回归分析评估该模型的独立预后价值, 将风险评分与临床特征相结合构建动态列线图, 通过校准曲线评估该列线图的预测性能。

2.4. 统计学分析

Wilcoxon 检验分析肿瘤组织和正常组织差异表达基因, 过滤标准设定为 $|\log_2 \text{Fc}| \geq 1$ 和 $\text{FDR} < 0.05$ 。采用 Mann-Whitney 对高低风险组的免疫细胞、免疫成分和免疫功能的 ssGSEA 评分进行比较, 采用 Benjamini-Hochberg 法调整 P 值。使用 Kaplan-Meier 方法比较不同组间的总生存期(OS)。使用 Pearson 相关分析评估糖酵解预后基因表达水平或预后模型风险评分和肿瘤干性评分、药物敏感性、免疫和基质评分之间的相关性。使用 R 软件中的 ggplot2、pheatmap、venn、survminer、igraph、survival 包进行绘图。

3. 结果

3.1. GSEA 基因集筛选

使用 GSEA4.2.1 软件进行糖酵解基因集富集分析, 明确糖酵解基因在 HNSCC 肿瘤组织和正常组织中是否有显著差异。结果显示在 HALLMARK_GLYCOLYSIS 和 REACTOME_GLYCOLYSIS 两个基因集中存在显著富集, $P < 0.05$ (图 1(a)、图 1(b))。从以上基因集中选择 254 个基因进行后续分析。

3.2. 糖酵解预后风险模型的构建与评估

我们使用单因素 COX 回归分析、多因素 COX 回归分析和 LASSO 回归分析构建糖酵解预后风险模型, 结果显示 16 个糖酵解基因(STC2、STC1、GNPDA1、EXT2、PRPS1、HK1、GMPPB、TXN、HMMR、

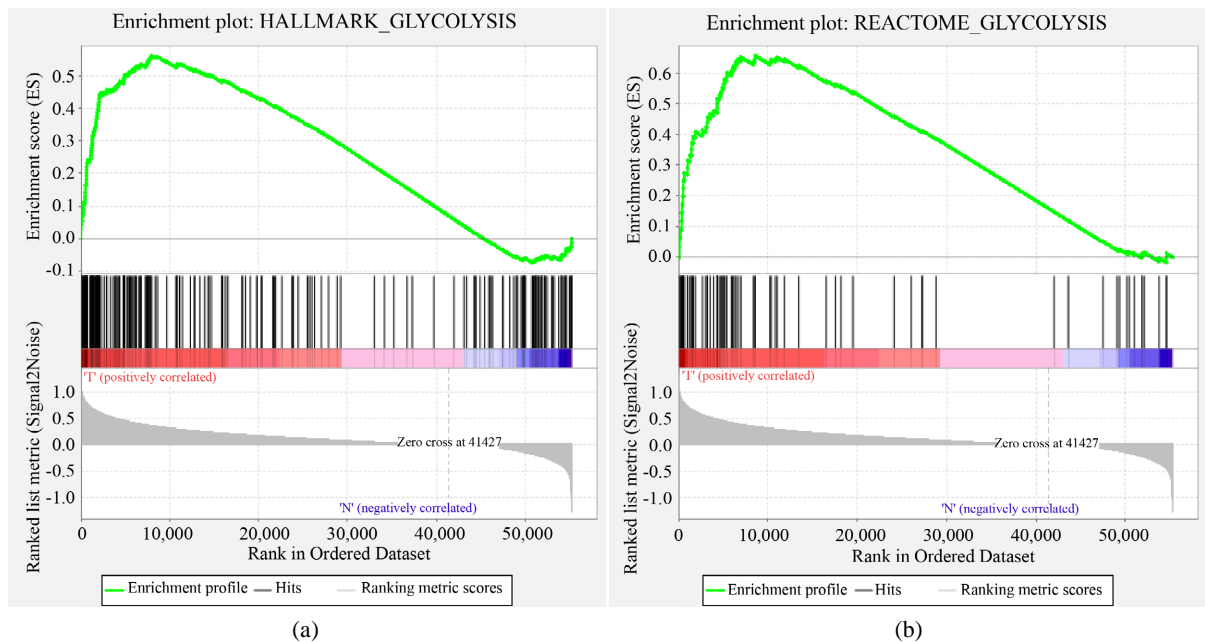
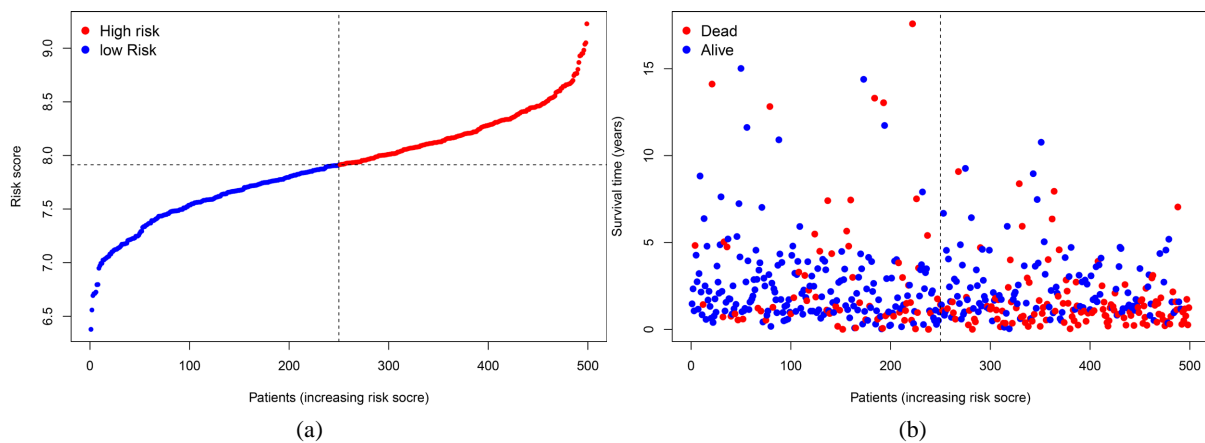


Figure 1. GSEA enrichment pathway analysis
图 1. GSEA 富集通路分析

CHPF、PGK1、PYGL、SOD1、CTH、GALE、PLOD2)与 HNSCC 患者的总生存期相关($P < 0.05$)。风险评分的计算公式如下: 风险评分 = (STC2 的表达量*0.048) + (STC1 的表达量*0.011) + (GNPDA1 的表达量*0.175) + (EXT2 的表达量*0.146) + (PRPS1 的表达量*0.052) + (HK1 的表达量*0.277) + (GMPPB 的表达量*-0.179) + (TXN 的表达量*0.061) + (HMMR 的表达量*0.067) + (CHPF 的表达量*0.100) + (PGK1 的表达量*0.206) + (PYGL 的表达量*0.134) + (SOD1 的表达量*0.221) + (CTH 的表达量*0.014) + (GALE 的表达量*0.129) + (PLOD2 的表达量*0.022)。根据中位截断值, 将 HNSCC 患者分为高、低风险两组(图 2(a)), 每个患者的生存时间如图 2(b)所示。我们使用 PCA 和 t-SNE 的方法进行降维, 区分方式主要是两种(图 2(c)、图 2(d))。K-M 生存分析结果显示低风险组的总生存期要明显高于高风险组(图 2(e)), ROC 曲线结果显示该模型 1、3、5 年的区分度分别是 0.666、0.709 和 0.742(图 2(f))。为避免过度拟合, 我们使用 LASSO 回归分析, 最终得到了 16 个预后风险基因用于构建预后模型(图 3(a)、图 3(b))。



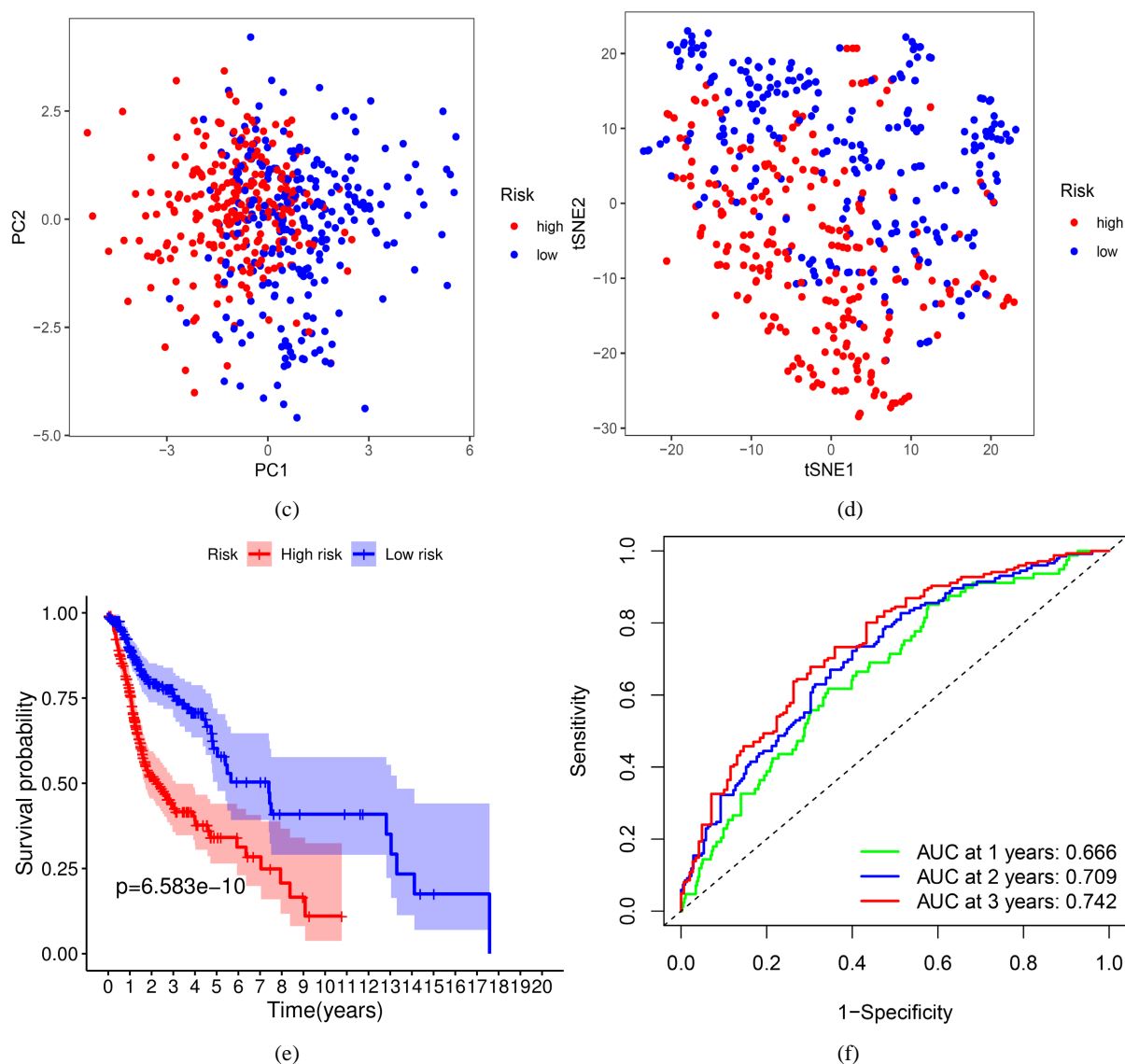


Figure 2. Prognostic analysis of glycolytic risk model based on TCGA database. (a) Distribution of risk scores; (b) Distribution of overall survival; (c) Principal component analysis; (d) t-SNE analysis; (e) Survival analysis; (f) ROC curve

图2. 基于TCGA数据库糖酵解风险模型的预后分析。(a) 风险评分分布; (b) 总生存期分布; (c) 主成分分析; (d) t-SNE分析; (e) 生存分析; (f) ROC曲线

3.3. 糖酵解相关基因预后风险模型的独立预后价值

我们为了确定风险评分是否可以作为 HNSCC 的独立预测因子, 我们采用单因素和多因素 COX 回归分析的方法进行验证。单因素 COX 回归分析结果显示, 风险评分与总生存期呈明显的相关(图 4(a)), HR = 1.935, 95% CI = 1.513~2.476, $P < 0.001$; 多因素 COX 回归分析的结果显示, 风险评分依旧可以作为 HNSCC 的独立预测因子 HR = 1.926, 95% CI = 1.490~2.490, $P < 0.001$ 。

3.4. 列线图的构建与评估

为了增强该风险模型的预测性能, 我们将风险评分与临床特征(患者性别、年龄、肿瘤分级、肿瘤分期、T 分期、N 分期)相结合, 构建出一个动态列线图预测模型, 并绘制校准曲线评估该模型的预测值和

实际值的差异程度, 结果如图 5(a)所示。校准曲线结果显示该列线图在第 1、3、5 年的预测准确性较好(图 5(b))。

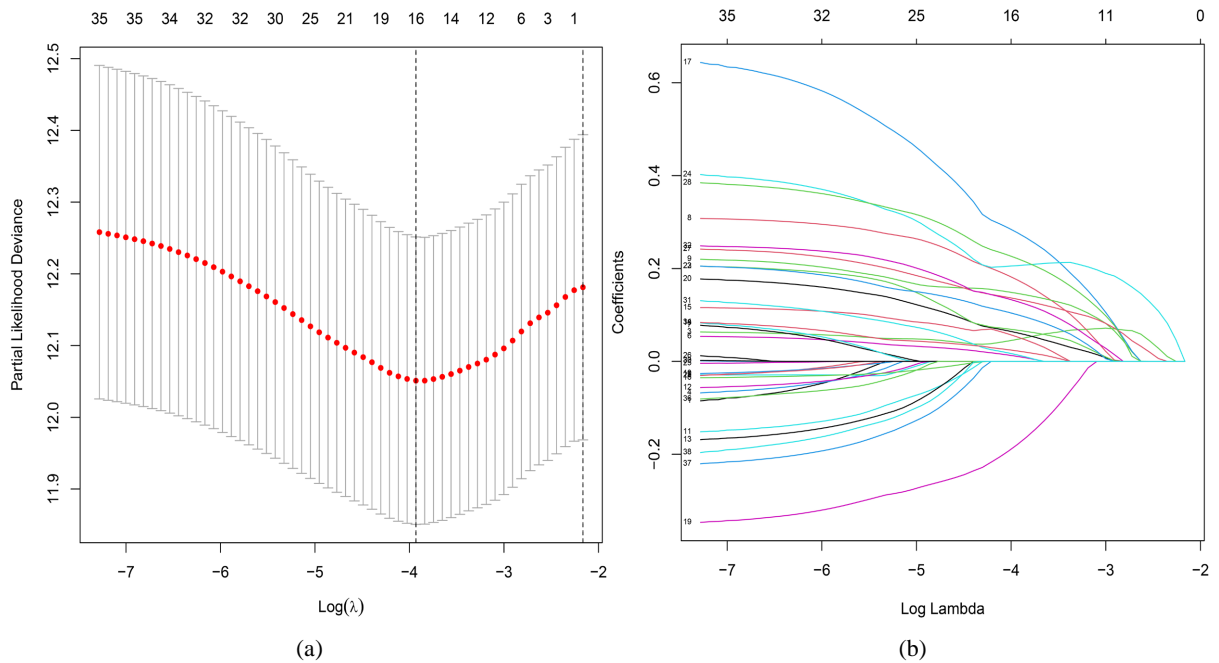


Figure 3. LASSO regression analysis. (a) Partial likelihood deviation plots were drawn by LASSO regression analysis; (b) LASSO regression coefficient analysis

图 3. LASSO 回归分析。(a) LASSO 回归分析法绘制部分似然偏差图; (b) LASSO 回归系数分析

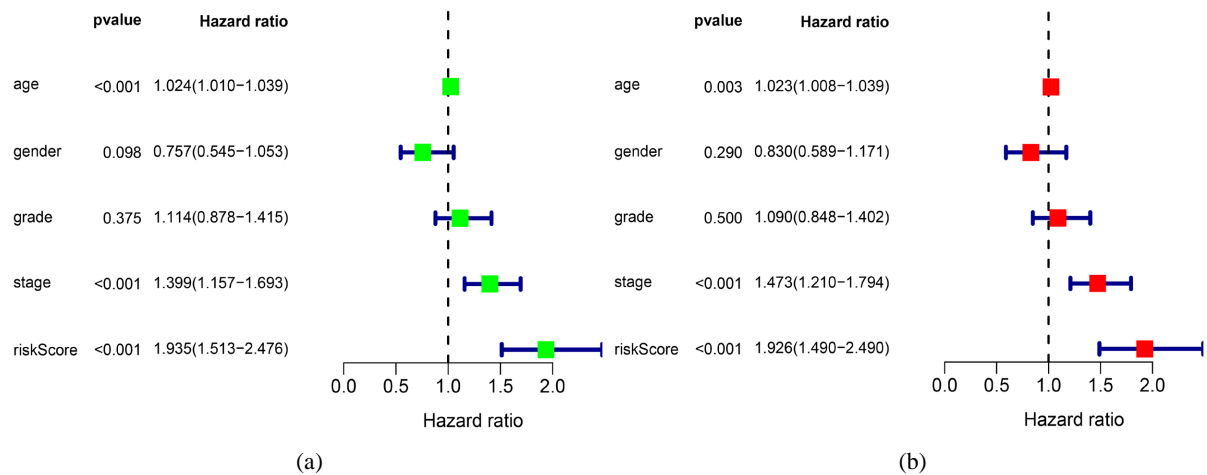


Figure 4. Construction of a glycolytic prognostic risk model for head and neck squamous cell carcinoma. (a) Univariate independent prognostic analysis; (b) Multivariate independent prognostic analysis

图 4. 头颈部鳞状细胞癌糖酵解预后风险模型的构建。(a) 单因素独立预后分析; (b) 多因素独立预后分析

3.5. 预后模型基因突变和差异分析

使用 cBioPortal 数据库对参与构建模型的糖酵解基因进行突变情况分析, 结果显示, GNPDA1、HMMR、PLOD2、PGK1、PRPS1、PYGL、SOD1、STC2、CTH、EXT2、CHPF、STC1 在肿瘤组织中的表达量明

显高于正常组织(图 6(b)~(d)、图 6(f)~(i)、图 6(k)~(m)、图 6(p)、图 6(q)); 而 HK1、TXN、GALE、GMPPB 在肿瘤组织中的表达量明显低于正常组织(图 6(e)、图 6(j)、图 6(n)、图 6(o))。突变情况如图 6(a)所示。

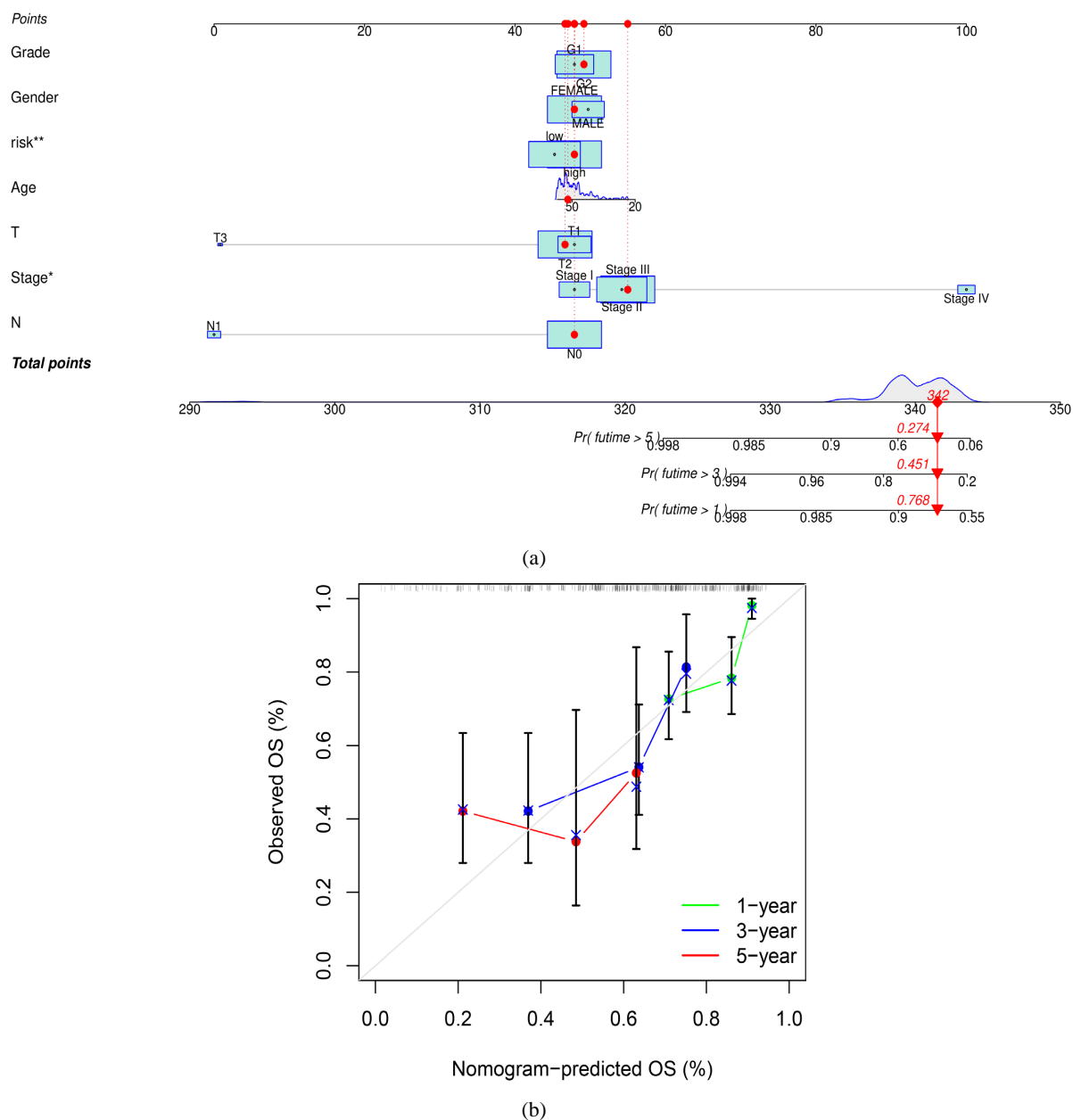
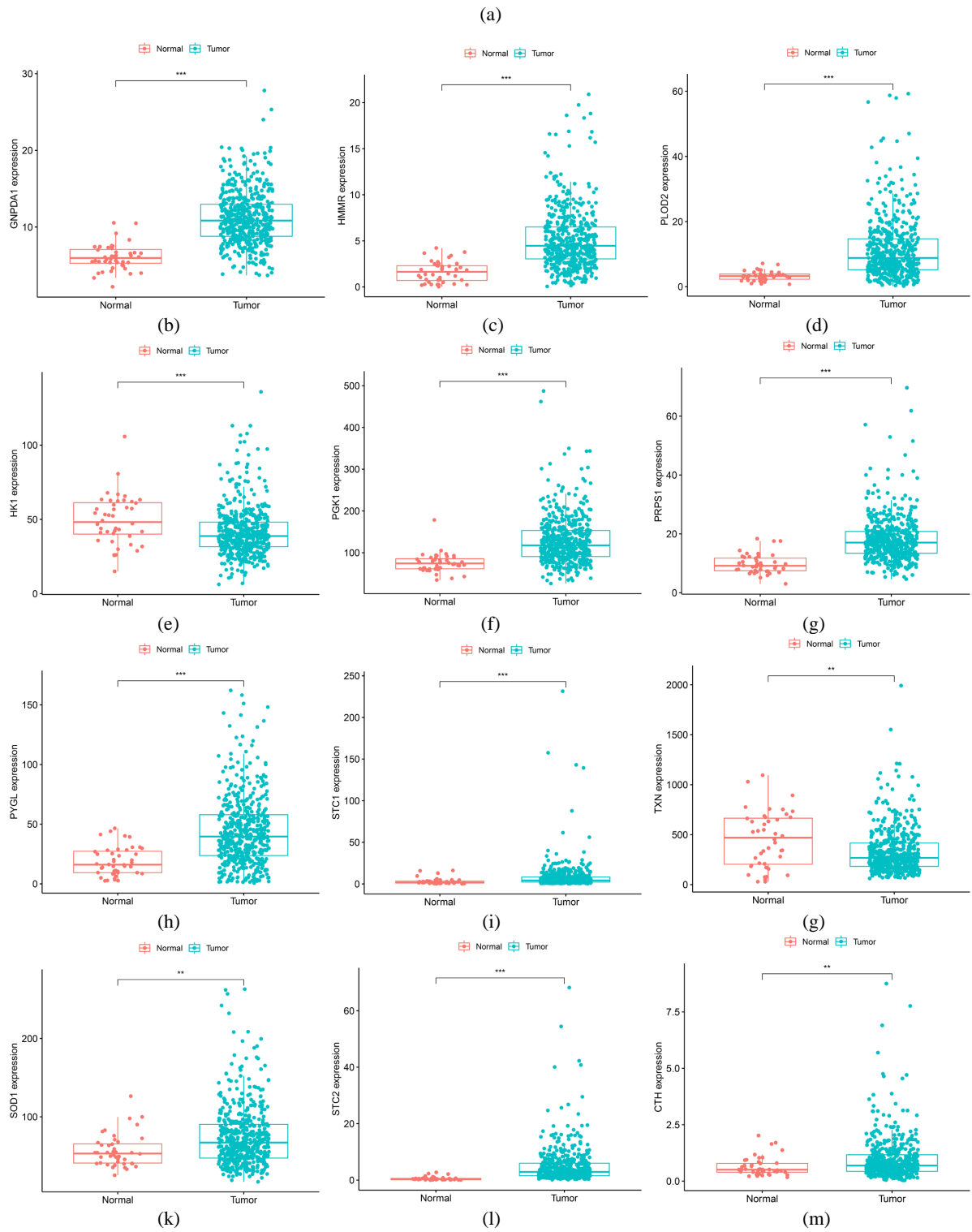
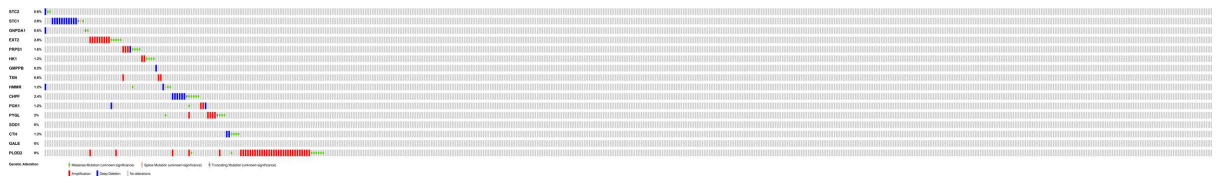


Figure 5. Construction and validation of nomogram. (a) Line segment dynamic nomogram; (b) Calibration curve
图 5. 诺莫图的构建和验证。(a) 线段式动态诺莫图; (b) 校准曲线

3.6. 数据分层分析

在 TCGA 数据库中, 根据临床病理特征(年龄、性别、肿瘤分级、肿瘤分期、T 分期、N 分期、M 分期)进行了亚组分析, 根据 K-M 生存曲线, 在按年龄、性别、肿瘤分级、肿瘤分期、T/N/M 分期进行分层的 HNSCC 患者中, 风险评分仍然可以作为一个预测预后的稳定因素(图 7)。



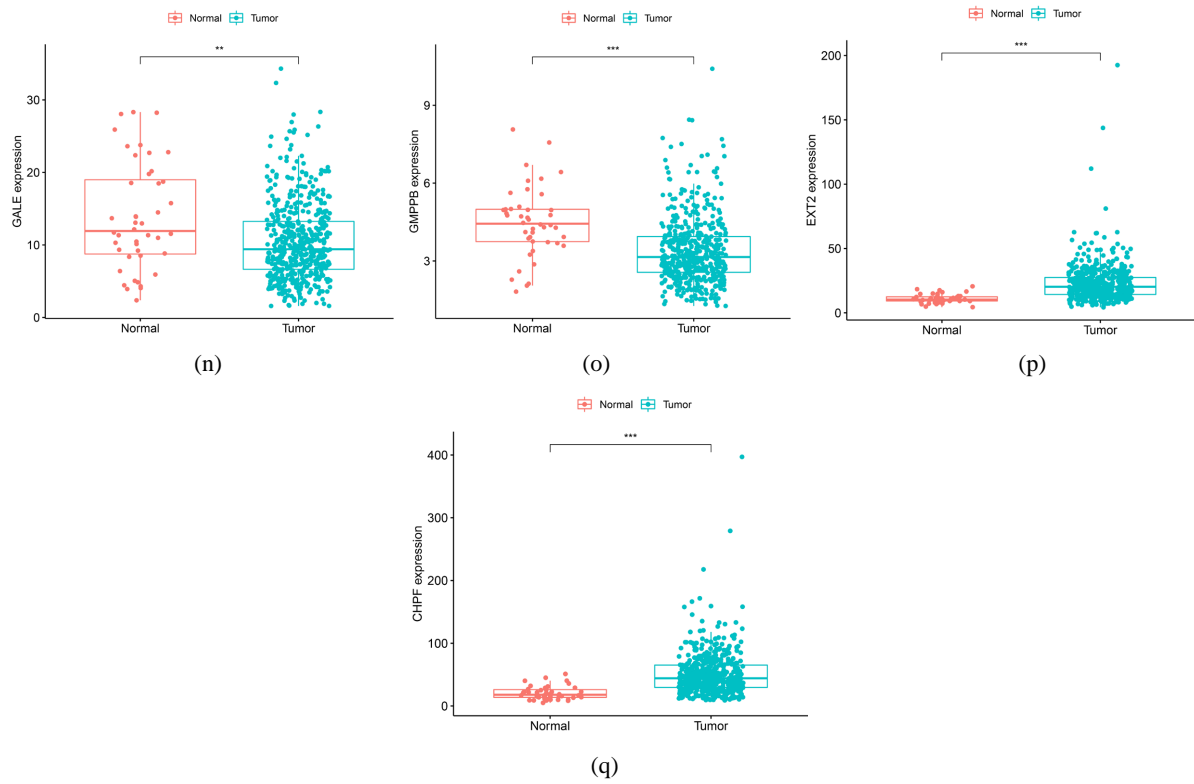
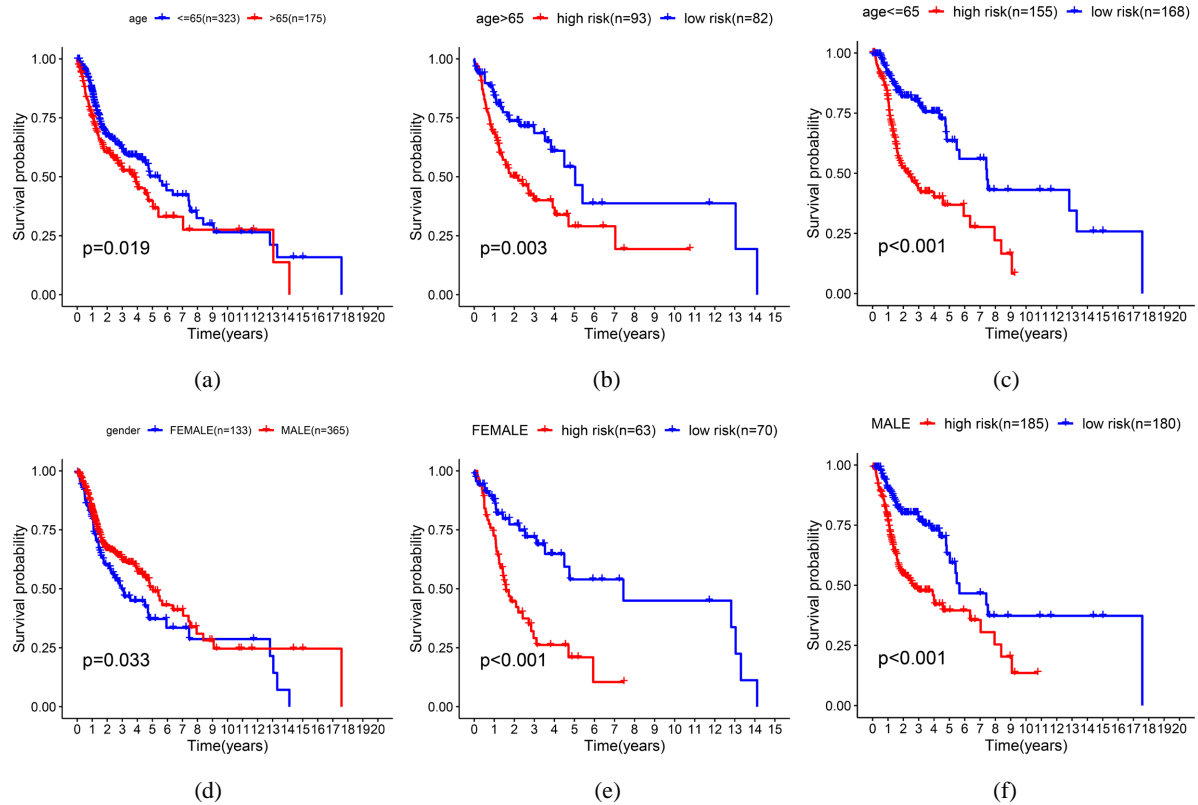
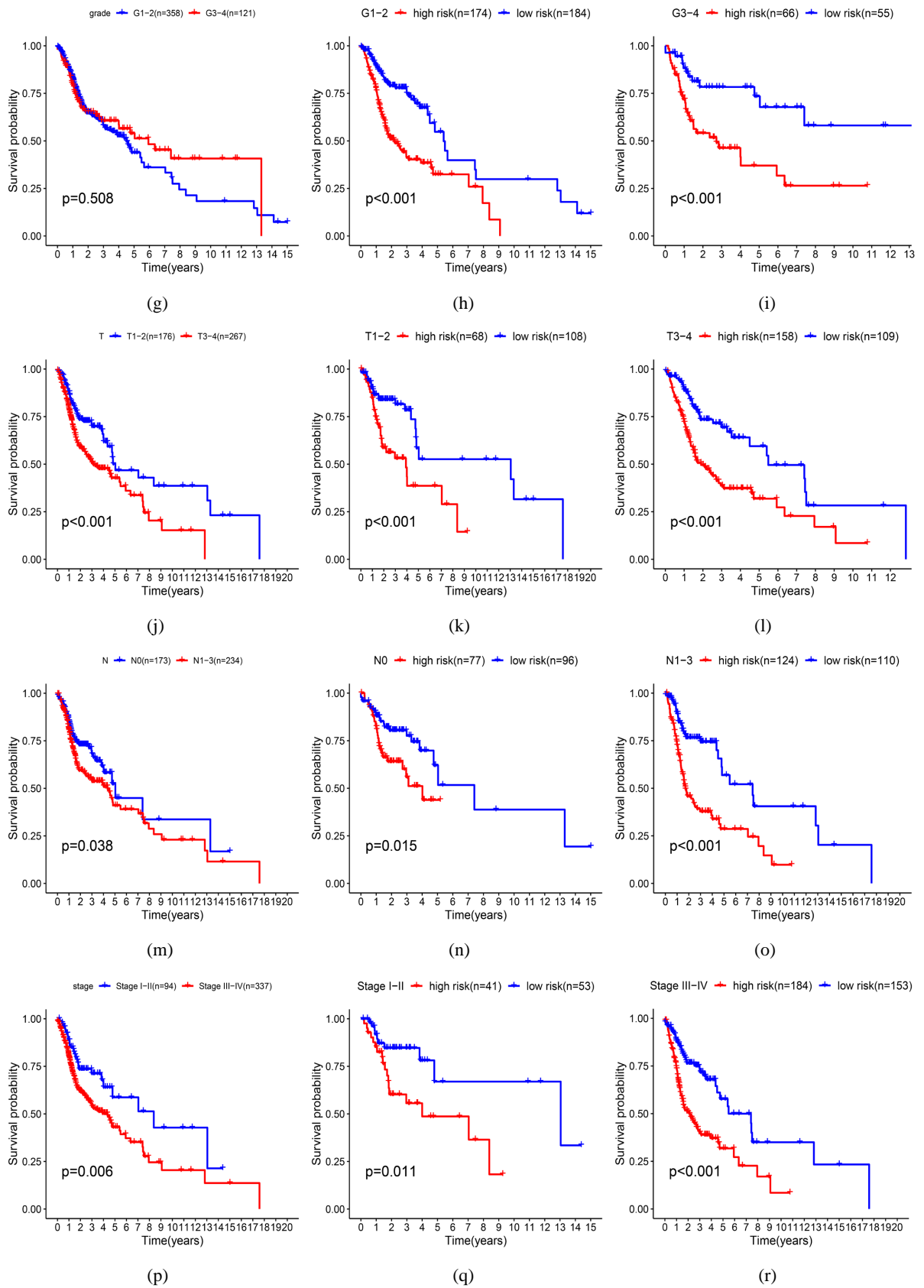


Figure 6. Prediction of HNSCC prognosis by 16 biomarkers in the TCGA database

图 6. TCGA 数据库中 16 种生物标志物对 HNSCC 预后的预测





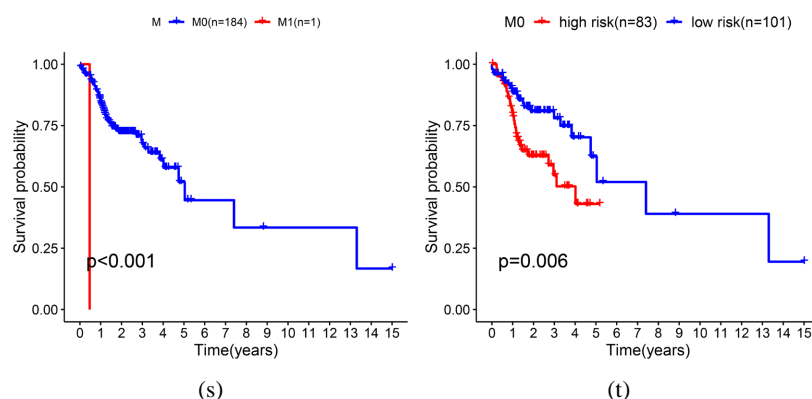


Figure 7. K-M survival analysis of patients with different clinical features of head and neck squamous cell carcinoma. (a)~(c) Age; (d)~(f) Gender; (g)~(i) Grade; (j)~(l) T stage; (m)~(o) N stage; (p)~(r) Stage; (s)~(t) M stage

图 7. 头颈部鳞状细胞癌患者不同临床特征的 K-M 生存分析。(a)~(c) 年龄; (d)~(f) 性别; (g)~(i) 分级; (j)~(l) T 分期; (m)~(o) N 分期; (p)~(r) Stage 分期; (s)~(t) M 分期

4. 讨论

头颈部鳞状细胞癌是一种比较常见的恶性肿瘤,发病机制复杂、复发率高等特点使得患者的发病率逐年上升,5 年生存率 < 50%。由于表型的复杂性,预测 HNSCC 患者的预后难度增加。预后模型的构建对临床决策很有帮助,更有利于制定个体化的治疗方案,进行精准治疗,以延长患者的生存时间。Warburg 反应是指肿瘤细胞葡萄糖的利用方式从氧化磷酸化转变为糖酵解的转变,被认为是癌症的一大关键特征,肿瘤细胞糖酵解的增强是由于此反应中关键酶的表达或活性增强。所以基于糖酵解基因构建 HNSCC 的预后模型具有重要意义。

本研究首先通过 GSEA 富集分析筛选了在头颈部鳞状细胞癌患者中表达量具有显著差异的糖酵解基因集,最终确定了两个基因集,并纳入后续分析。通过 LASSO 回归分析、单因素和多因素 COX 回归分析,最终确定 16 个有价值的糖酵解基因(STC2、STC1、GNPDA1、EXT2、PRPS1、HK1、GMPPB、TXN、HMMR、CHPF、PGK1、PYGL、SOD1、CTH、GALE、PLOD2)用于构建预后风险模型。STC 家族是一种糖蛋白激素,参与各种生物过程,包括钙磷平衡、细胞增殖、细胞凋亡、氧化应激和肿瘤发生发展等[6]。STC2 (斯钙素 2)经研究发现在结直肠癌中可以作为有意义的血清分子标记物用于疾病的诊断,STC1 (斯钙素 1)在诊断和预测乳头状甲状腺癌的预后中的作用被证实[7]。GNPDA1 (葡萄糖 6-磷酸脱氢酶 1)催化葡萄糖-6-磷酸转化为 6-磷酸-果糖,将己胺系统与糖酵解途径联系起来,提供能量。研究证实,在肝细胞癌中,GNPDA1 大量表达,可以作为肝细胞癌的诊断和治疗新的靶点[8]。EXT2 被发现在多发性外生性骨瘤中存在突变,可以作为遗传咨询和产前诊断重要的生物分子标志物[9]。PRPS1 可以控制嘌呤的生物合成、为 DNA 和 RNA 的生物合成提供前体物质,而且可以通过底物 R-5P 的反馈通路调节磷酸戊糖途径。研究发现 PRPS1 的磷酸化促进核苷酸的合成和肿瘤的发生[10]。HK1 作为糖酵解途径的第一个限速酶,在癌症中具有重要作用,在卵巢癌中,HK1 的高表达与患者的预后不良相关[11]。GMPPB 经研究发现与先天性糖基化紊乱疾病的发病密切相关[12],TXN 是一种典型的氧化还原蛋白,可以通过多种方式调节细胞的氧化还原状态,在结直肠癌中,对于放疗抵抗的患者,使用 TXN 抑制剂联合放疗可以作为一种有效的治疗措施,有助于提高放疗敏感性[13]。HMMR 在结直肠癌中表达明显上调,可以促进癌症的生长、侵袭和远处转移[14] [15]。CHPF 的转录表达和 DNA 甲基化与免疫浸润和免疫标记物相关,CHPF 的上调促进了肿瘤细胞的恶性行为,并与乳腺癌患者预后不良相关[16]。PGK1 催化 1,3-BPG 和 ADP 转化为 3-PG 和 ATP,是糖酵解的关键过程,并且在乳腺癌[17]、胰腺导管腺癌[18]、子宫内膜癌[19]、

结肠癌中明显上调[20]。PYGL 被发现在小鼠中 PYGL 的缺乏会导致糖原累积病以及 Yap 依赖性的肝脏肿大和肿瘤发生[21]。SOD1 可以调节 KRAS 突变的非小细胞肺癌的核糖体的生物合成[22]。CTH 可以保护乳腺癌细胞不受活性氧和化疗药物诱导的细胞凋亡的影响, 被认为是乳腺癌诊断和治疗的新型生物分子标记物[23]。PLOD2 在食管鳞状细胞癌中高表达, 与肿瘤的侵袭和转移密切相关[24]。GALE 是半乳糖代谢的关键酶, 在胶质母细胞瘤的发病中发挥重要作用[25]。

我们通过 K-M 生存分析发现高风险组患者的总生存期要明显低于低风险组。多因素 COX 回归分析结果显示, 风险评分可以作为独立的预测因子预测 HNSCC 患者的预后。我们对风险评分和临床特征进行整合构建出动态列线图, 以提高该预后模型的预测性能, 并通过校准曲线进行验证, 结果显示列线图在预测患者预后方面具有良好的准确性。通过数据分层分析发现与性别、年龄、肿瘤分级、分期等临床特征相比, 风险评分依旧是很稳定的预测因子。我们还通过 cBioPortal 数据库分析 16 个基因的突变状态, 不仅帮助我们了解 HNSCC 的遗传学特点, 还为 HNSCC 精准治疗提供方向。

我们的研究存在一些局限性。首先, 所有的数据都是在 TCGA 公共数据平台中获得的, 属于回顾性的研究; 其次, 我们需要进行大规模的队列研究, 用于验证此模型的预测性能以及临床适用性。我们还可以通过基础实验探究这 16 个基因在头颈部鳞状细胞癌预后中的作用。

综上所述, 基于 16 个糖酵解基因构建的 HNSCC 的预后风险模型, 可以为 HNSCC 患者的诊断和治疗提供个体化方案, 为临床决策提供指导, 为未来 HNSCC 发病机制的研究提供新的靶点和方向。

参考文献

- [1] Mcdermott, J. and Bowles, D. (2019) Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. *Current Treatment Options in Oncology*, **20**, Article No. 43. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0650-5>
- [2] Li, C., Wu, Z. and Yuan, K. (2020) Autophagy-Related Signature for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 8899337. <https://doi.org/10.1155/2020/8899337>
- [3] Yasui, K., Kondou, R., Miyata, H., et al. (2022) Immunological and Genetic Characterization of Patients with Head and Neck Cancer Who Developed Recurrence. *Anticancer Research*, **42**, 4417-4428. <https://doi.org/10.21873/anticancer.15942>
- [4] Hu, C., Xuan, Y., Zhang, X., et al. (2022) Immune Cell Metabolism and Metabolic Reprogramming. *Molecular Biology Reports*, **49**, 9783-9795. <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07474-2>
- [5] Li, X., Yang, Y., Zhang, B., et al. (2022) Lactate Metabolism in Human Health and Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 305. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00847-2>
- [6] Sengun, S., Korkmaz, H., Ciris, M., et al. (2022) Diagnostic and Prognostic Value of Stanniocalcin 1 Expression in Papillary Thyroid Cancer. *Endocrine*, **78**, 95-103. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03126-4>
- [7] Li, H., Zhou, X., Zhang, H., et al. (2022) Combined Efficacy of CXCL5, STC2, and CHI3L1 in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Journal of Oncology*, **2022**, Article ID: 7271514. <https://doi.org/10.1155/2022/7271514>
- [8] Li, D., Cheng, X., Zheng, W., et al. (2020) Glucosamine-6-Phosphate Isomerase 1 Promotes Tumor Progression and Indicates Poor Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Management and Research*, **12**, 4923-4935. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S250094>
- [9] Liang, C., Wang, Y., Wei, Y., et al. (2020) Identification of Novel EXT Mutations in Patients with Hereditary Multiple Exostoses Using Whole-Exome Sequencing. *Orthopaedic Surgery*, **12**, 990-996. <https://doi.org/10.1111/os.12660>
- [10] Li, T., Song, L., Zhang, Y., et al. (2020) Molecular Mechanism of c-Myc and PRPS1/2 against Thiopurine Resistance in Burkitt's Lymphoma. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **24**, 6704-6715. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15322>
- [11] Li, Y., Tian, H., Luo, H., et al. (2020) Prognostic Significance and Related Mechanisms of Hexokinase 1 in Ovarian Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 11583-11594. <https://doi.org/10.2147/OTT.S270688>
- [12] Liu, Z., Wang, Y., Yang, F., et al. (2021) GMPPB-Congenital Disorders of Glycosylation Associate with Decreased Enzymatic Activity of GMPPB. *Molecular Biomedicine*, **2**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00027-2>

-
- [13] Yu, L., Guo, Q., Luo, Z., *et al.* (2022) TXN Inhibitor Impedes Radioresistance of Colorectal Cancer Cells with Decreased ALDH1L2 Expression via TXN/NF- κ B Signaling Pathway. *British Journal of Cancer*, **127**, 637-648. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01835-1>
- [14] Tang, Y., Yin, Y., Xie, M., *et al.* (2021) Systematic Analysis of the Clinical Significance of Hyaluronan-Mediated Motility Receptor in Colorectal Cancer. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **8**, Article ID: 733271. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.733271>
- [15] Yang, M., Chen, B., Kong, L., *et al.* (2022) HMMR Promotes Peritoneal Implantation of Gastric Cancer by Increasing Cell-Cell Interactions. *Discover Oncology*, **13**, Article No. 81. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00543-9>
- [16] Li, W., Liu, B., Dong, S., *et al.* (2022) Bioinformatics and Experimental Analysis of the Prognostic and Predictive Value of the CHPF Gene on Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article ID: 856712. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.856712>
- [17] Fu, D., He, C., Wei, J., *et al.* (2018) PGK1 Is a Potential Survival Biomarker and Invasion Promoter by Regulating the HIF-1 α -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition Process in Breast Cancer. *Cellular Physiology & Biochemistry*, **51**, 2434-2444. <https://doi.org/10.1159/000495900>
- [18] Liang, C., Shi, S., Qin, Y., *et al.* (2020) Localisation of PGK1 Determines Metabolic Phenotype to Balance Metastasis and Proliferation in Patients with SMAD4-Negative Pancreatic Cancer. *Gut*, **69**, 888-900. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317163>
- [19] Zhou, J., Tang, J., Sun, W., *et al.* (2019) PGK1 Facilitates Cisplatin Chemoresistance by Triggering HSP90/ERK Pathway Mediated DNA Repair and Methylation in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. *Molecular Medicine*, **25**, Article No. 11. <https://doi.org/10.1186/s10020-019-0079-0>
- [20] Ge, J., Li, J., Na, S., *et al.* (2019) miR-548c-5p Inhibits Colorectal Cancer Cell Proliferation by Targeting PGK1. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 18872-18878. <https://doi.org/10.1002/jcp.28525>
- [21] Liu, Q., Li, J., Zhang, W., *et al.* (2021) Glycogen Accumulation and Phase Separation Drives Liver Tumor Initiation. *Cell*, **184**, 5559-5576.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.10.001>
- [22] Wang, X., Zhang, H., Sapio, R., *et al.* (2021) SOD1 Regulates Ribosome Biogenesis in KRAS Mutant Non-Small Cell Lung Cancer. *Nature Communications*, **12**, Article No. 2259. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22480-x>
- [23] Sen, S., Kawahara, B., Mahata, S., *et al.* (2016) Cystathionine: A Novel Oncometabolite in Human Breast Cancer. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **604**, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2016.06.010>
- [24] Gong, X., Wang, A. and Song, W. (2022) Clinicopathological Significances of PLOD2, Epithelial-Mesenchymal Transition Markers, and Cancer Stem Cells in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e30112. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030112>
- [25] Sun, X., Xue, H., Xiong, Y., *et al.* (2019) GALE Promotes the Proliferation and Migration of Glioblastoma Cells and Is Regulated by miR-let-7i-5p. *Cancer Management and Research*, **11**, 10539-10554. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S221585>