

·论著·

BZW1 BZW2

漆处梅¹,唐小龙²

(1.达州市妇女儿童医院检验科,四川 达州 635000;

2.滨州医学院第一临床医学院,山东 滨州 256600)

摘要:目的 探讨基本亮氨酸拉链和含 W2 结构域的蛋白质 1、2(BZW1,BZW2)对胰腺癌患者的预后价值。方法 截至 2021 年 12 月,提取癌症基因组图谱-胰腺腺癌(TCGA-PAAD)数据库中 4 名健康和 178 例胰腺癌患者的 RNA-seq 数据和对应的临床信息以及基因型-组织表达数据库(GTEX)中 167 名健康人胰腺组织的 RNA-seq 数据。比较胰腺癌组织和正常组织中 BZW1 和 BZW2 的表达差异;受试者工作特征(ROC)曲线分析 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌和正常组织中的预测准确性;时间依赖 ROC 曲线分析 BZW1 和 BZW2 的表达与时间相关的结局的预测效能;蛋白-蛋白互作网络(PPI)筛选与 BZW1 和 BZW2 相互作用的基因;京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因本体论(GO)分析共表达基因的生物学功能和作用途径;免疫浸润分析 BZW1 和 BZW2 与免疫细胞的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线分析 BZW1 和 BZW2 的表达水平对胰腺癌患者预后的影响。结果 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌组织中的表达水平高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,BZW1 和 BZW2 的曲线下面积(AUC)和 95%置信区间(CI)分别为 0.974(0.954~0.994)和 0.944(0.918~0.970);时间依赖 ROC 曲线分析显示,BZW1 的表达预测胰腺癌患者 1、3、5 年总生存期的概率分别为 0.611、0.673、0.825;BZW2 的表达预测胰腺癌患者 1、3、5 年总生存期的概率分别为 0.623、0.584、0.601;BZW1、BZW2 及其共表达基因主要定位于细胞核膜上,具有翻译启动因子活性,参与细胞质翻译起始复合物的形成;BZW1 与 Th2 细胞、T 辅助细胞、Tcm 细胞、Th1 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞呈正相关,与 pDC 细胞和 Th17 细胞呈负相关($P<0.05$)。BZW2 仅与 Th2 细胞呈正相关,与 NK 细胞、TFH 细胞、pDC、肥大细胞、细胞毒性细胞、iDC 细胞、B 细胞、T 细胞、CD8 T 细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞、Tem 细胞呈负相关($P<0.05$)。高表达 BZW1 与患者的主要治疗结果有关,而高表达 BZW2 与 T 分期、M 分期、肿瘤分期和病理分级有关($P<0.05$)。单因素 Cox 回归分析显示,BZW1、BZW2 可作为预测胰腺癌患者总生存期的风险因子,高表达 BZW1 的胰腺癌患者拥有更短的总生存期、疾病特异性生存期和无进展间期,而高表达 BZW2 的胰腺癌患者拥有更短的总生存期和无进展间期。结论 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌组织中异常高表达,其水平升高与胰腺癌患者的不良预后有密切关系。因此,BZW1 和 BZW2 可作为胰腺癌患者潜在的预后标志物。

关键词:BZW1;BZW2;胰腺癌;预后标志物;生物信息学**中图分类号:**R735.9**文献标识码:**A**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.21.006**文章编号:**1006-1959(2022)21-0026-09**Expression of BZW1 and BZW2 in Pancreatic Cancer and its Correlation with Prognosis**QI Chu-mei¹,TANG Xiao-long²

(1.Department of Clinical Laboratory,Dazhou Women and Children's Hospital,Dazhou 635000,Sichuan,China;

2.The First Clinical Medical College,Binzhou Medical University,Binzhou 256600,Shandong,China)

Abstract:Objective To investigate the prognostic value of basic leucine zipper and W2 domain-containing proteins 1 and 2 (BZW1, BZW2) in patients with pancreatic cancer. Methods As of December 2021, RNA-seq data and corresponding clinical information of 4 healthy and 178 pancreatic cancer patients in the Cancer Genome Atlas-Pancreatic Adenocarcinoma (TCGA-PAAD) database and RNA-seq data of 167 healthy human pancreatic tissues in the Genotype-Tissue Expression Database (GTEX) were extracted. Compare the expression of BZW1 and BZW2 in pancreatic cancer and normal tissues; the predictive accuracy of BZW1 and BZW2 in pancreatic cancer and normal tissues was analyzed by ROC curve. Time-dependent ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of BZW1 and BZW2 expression in time-related outcomes. protein-protein interaction network (PPI) was used to screen the genes interacting with BZW1 and BZW2; the biological functions and pathways of co-expressed genes were analyzed by Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO). The correlation between BZW1 and BZW2 and immune cells was analyzed by immune infiltration. Kaplan-Meier curve was used to analyze the effect of BZW1 and BZW2 expression levels on the prognosis of patients with pancreatic cancer. Results The expression levels of BZW1 and BZW2 were higher in pancreatic cancer tissues than in normal tissues, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) and 95% confidence interval (CI) for BZW1 and BZW2 were 0.974 (0.954-0.994) and 0.944 (0.918-0.970), respectively. The time-dependent ROC curves showed that the expression of BZW1 predicted the overall survival of pancreatic cancer patients at 1-, 3-, and 5-years with probabilities of 0.611, 0.673 and 0.825, respectively. In addition, the expression of BZW2 predicted the overall survival of pancreatic cancer patients at 1-, 3-, and 5-years with probabilities of 0.623, 0.584 and 0.601, respectively. BZW1, BZW2 and their co-expressed genes were involved in the formation of the cytoplasmic translation initiation complex by localizing to the cell nuclear membrane and having translation initiation factor activity. BZW1 was positively correlated with Th2 cells, T helper cells, Tcm cells, Th1 cells, neutrophils and macrophages, and negatively correlated with pDC cells and Th17 cells ($P<0.05$). BZW2 was positively correlated with Th2 cells only, and positively correlated with NK cells, TFH cells, pDC, mast cells,

作者简介:漆处梅(1996.11-),女,四川达州人,本科,检验技师,主要从事肿瘤预后标志物研究**通讯作者:**唐小龙(1996.10-),男,四川资阳人,硕士,检验技师,主要从事肿瘤预后标志物及肿瘤免疫学研究

cytotoxic cells, iDC cells, B cells, T cells, CD8 T cells, eosinophils, dendritic cells, and Tem cells were negatively correlated ($P<0.05$). What's more, high expression of BZW1 correlated with the primary therapy outcome, and high expression of BZW2 correlated with T stage, M stage, pathologic stage and histologic grade were related. Univariate Cox regression analysis showed that BZW1 and BZW2 could be used as a risk factor to predict overall survival of pancreatic cancer patients. Pancreatic cancer patients with high expression of BZW1 had shorter overall survival, disease-specific survival, and progression-free interval, while pancreatic cancer patients with high BZW2 expression had shorter overall survival and progression-free interval. Conclusion BZW1 and BZW2 are abnormally highly expressed in pancreatic cancer tissues, and their elevated levels are closely associated with poor prognosis of patients. Hence, BZW1 and BZW2 can be used as potential prognostic markers for patients with pancreatic cancer.

Key words: BZW1; BZW2; Pancreatic cancer; Prognostic markers; Bioinformatics

胰腺腺癌 (pancreatic adenocarcinoma, PAAD), 通常称为胰腺癌 (pancreatic cancer, PC)。目前, 胰腺癌仍然是最致命的癌症类型之一^[1], 预计其发病率会持续增加, 到 2030 年将成为癌症相关死亡的第 2 大常见原因^[2]。由于诊断晚、转移早、对化疗或放疗反应有限, 因此死亡率并未明显下降^[3]。手术切除后的辅助化疗通常是治疗早期胰腺癌的首选方案, 尽管化疗药物联合治疗可显著改善晚期胰腺癌患者的预后, 但耐药的出现仍导致结局较差^[3]。因此, 胰腺癌新型预后标志物的再挖掘及鉴定是合理评估胰腺癌患者预后的关键点。为更加全面了解胰腺癌患者的预后状况, 从而提高治疗效果, 近年来在表达谱的广泛应用下, 大量的基因组和转录组学数据得以积累, 对其进行深度的挖掘和解读, 无疑是推动医学发展的一项重要手段。由美国国家癌症研究所和美国人类基因组研究所共同开发的大型肿瘤研究项目—癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA), 其利用高通量和多组学的肿瘤基因组分析技术, 加深人类对肿瘤的认知, 提高肿瘤的预防、诊断和治疗。基因型-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 数据库包含了 838 个捐赠者和 17 382 个来自 52 个组织和两个细胞系的样本, 均为正常组织的测序结果。因此, 联合 GTEx 数据库分析可弥补 TCGA 数据库中正常组织少的缺陷, 从而提高差异分析结果的准确性。基本亮氨酸拉链和含 W2 结构域的蛋白质 1 和 2 (Basic leucine zipper and W2 domain-containing proteins 1 and 2, BZW1 和 BZW2) 在维持启动密码子选择的稳态严格性方面具有重要作用^[4]。然而, 有报道称^[5,6], BZW1 和 BZW2 的过表达与胰腺癌的不良预后有关。除此之外, BZW1 促进前列腺癌细胞的增殖及卵巢癌细胞迁移和侵袭^[7,8]。BZW2 通过调控不同的信号通路可促进肝细胞癌和骨肉瘤等疾病的进展^[9,10]。目前, 尚未报道关于 BZW1 或 BZW2 在胰腺癌中的作用, 本研究通过整合生物信息学手段, 构建分子蛋白网络并鉴定 BZW1 和 BZW2 涉及的生物学功能; 其次, 进一步利用 TCGA 和 GTEx 数据库, 鉴定 BZW1 和 BZW2 是否为胰腺癌患者潜在的预后标志物, 以期对胰腺癌的发生发展调控机制提供一些科学依据。

1 材料与方法

1.1 资料来源 截至 2021 年 12 月, 提取 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 中 4 名健康人和 178 例胰腺癌患者的 RNA-seq 数据和对应的临床信息以及 GTEx 数据库 (<https://www.gtexportal.org/>) 中 167 名健康人胰腺组织的 RNA-seq 数据。根据 BZW1 和 BZW2 表达量的中位数将胰腺癌患者分为 BZW1 和 BZW2 高、低表达组。缺失或未知的临床特征被认为是缺失值。

1.2 方法

1.2.1 数据处理 在 TCGA 数据库中下载转录组表达数据及相应的临床信息, 将数据格式从 HTSeq FP-KM 转化为 TPM 进行后续的分析。GTEx 数据库中 TPM 格式的 RNA-seq 数据来自于经 Toil 流程统一处理的 UCSC XENA 数据库 (<https://xenabrowser.net/datapages/>)^[11]。此外, 在所有分析之前对 RNA-seq 数据进行了 \log_2 转换。

1.2.2 受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 判断 BZW1 和 BZW2 在肿瘤及正常组织中的预测准确性。其中, 胰腺癌组织 178 份, 健康胰腺组织 171 份, 并利用 R 包“pROC”进行分析和 R 包“ggplot2”进行可视化。

1.2.3 时间依赖 ROC 曲线 分析 BZW1 和 BZW2 的表达与时间相关的结局的预测效能, 利用 R 包“timeROC”进行分析和 R 包“ggplot2”进行可视化。

1.2.4 蛋白-蛋白互作网络 (protein-protein interaction networks, PPI) 提取与 BZW1 和 BZW2 相互作用的基因并通过 STRING 数据库 (<https://cn.string-db.org/>) 构建一个交互评分为 0.400 的 PPI 网络。然后, 将 STRING 中的数据导入 Cytoscape 软件中进一步的美化图片。

1.2.5 京都基因与基因组百科全书 (kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 和基因本体论 (gene ontology, GO) 富集分析 通过 KEGG 和 GO 功能富集分析确定 BZW1, BZW2 及其共表达基因的独特生物学特性, 并使用 R 包“clusterProfiler”进行分析。KEGG 用于相关途径的富集, 而 GO 用于识别独特的生物功能, 包括生物过程 (biological processes, BP)、细胞成分 (cellular components, CC) 和分子功能

(molecular functions, MF)。

1.2.6 免疫浸润分析 肿瘤微环境中免疫细胞的相对浸润水平采用 R 包“GSVA”中的 ssGSEA 算法进行量化,这 24 种免疫细胞的具体标记和分类已在 Bindea G 等^[12]发表的论文中确定。

1.2.7 Kaplan-Meier 生存分析 提取 TCGA 数据库中的 178 例胰腺癌患者进行生存分析,利用 R 包“survival”对 BZW1 和 BZW2 高、低表达组的患者进行总生存期 (overall survival)、疾病特异性生存期 (disease specific survival) 和无进展间期 (progression free interval) 分析,利用 R 包“survminer”进行可视化。

1.3 统计学方法 所有统计分析在 R Studio 软件上完成。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料以(n)表示,比较采用 χ^2 检验和 Wilcoxon 秩和检验;相关性分析采用 Spearman 法;Kaplan-Meier 生存分析采用 Cox 回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌组织中的表达及诊断

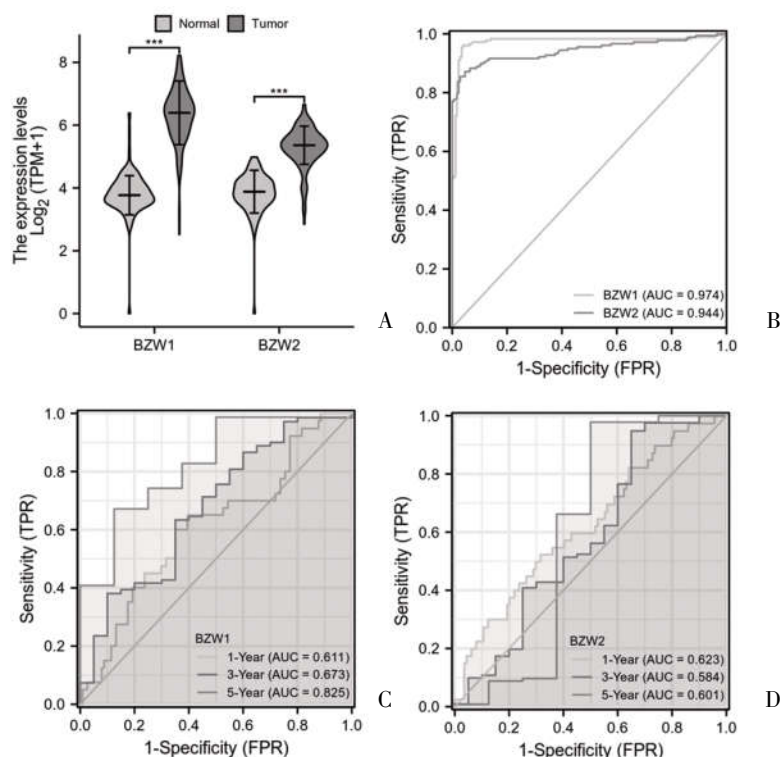


图1 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌中的表达及诊断效能

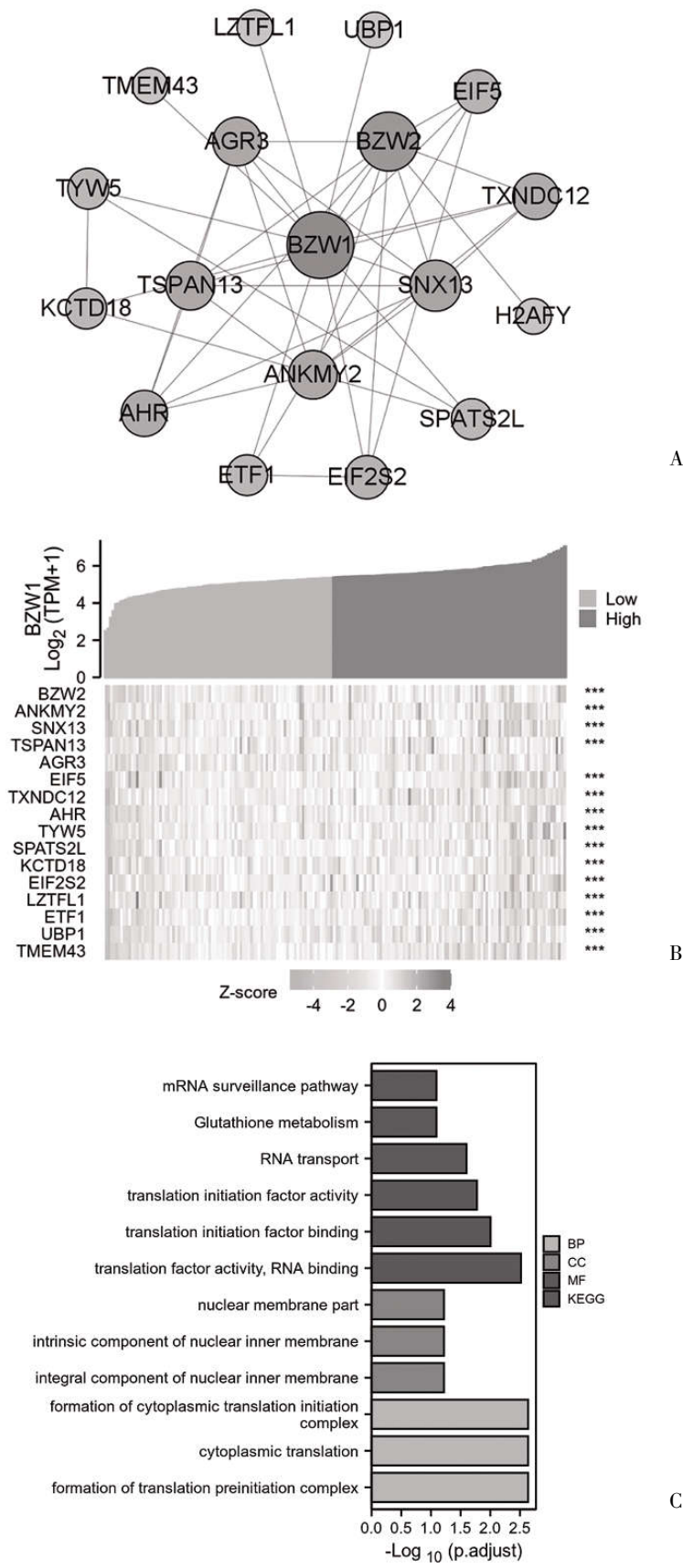
2.2 BZW1 和 BZW2 的生物学功能 利用 STRING 数据库构建一个由 18 个节点和 41 条线组成的 PPI 网络,并利用 Cytoscape 软件进行 PPI 网络美化(图 2A)。为了进一步验证这些共表达基因在胰腺癌中的相关性,利用 TCGA-PAAD 数据库中的 RNA-seq 数据绘制了相关性热图,发现这些基因具有相关性

效能 表达差异分析显示,BZW1 和 BZW2 在胰腺癌组织中的表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1、图 1A。为了明确 BZW1 和 BZW2 对胰腺癌组织和正常胰腺组织的鉴别价值,ROC 曲线分析显示,BZW1 和 BZW2 的曲线下面积 (AUC) 和 95% 置信区间 (CI) 分别为 0.974 (0.954~0.994) 和 0.944 (0.918~0.970),见图 1B。时间依赖 ROC 曲线分析显示,BZW1 的表达预测胰腺癌患者 1、3、5 年总生存期的概率分别为 0.611、0.673、0.825,见图 1C;此外,BZW2 的表达预测胰腺癌患者 1、3、5 年总生存期的概率分别为 0.623、0.584、0.601,见图 1D。

表 1 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌组织中的表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组织	BZW1	BZW2
胰腺癌组织	6.308 \pm 0.889	5.278 \pm 0.645
癌旁组织	3.824 \pm 0.694	3.835 \pm 0.65
t	29.057	20.845
P	<0.05	<0.05

(图 2B)。最后,将共表达基因进行 GO 生物学功能富集分析和 KEGG 途径富集分析,其中 GO 分析显示这些基因主要定位于细胞核膜上,具有翻译启动因子活性,参与细胞质翻译起始复合物的形成;KEGG 分析显示这些基因主要参与 RNA 的运输和 mRNA 的监测(图 2C)。



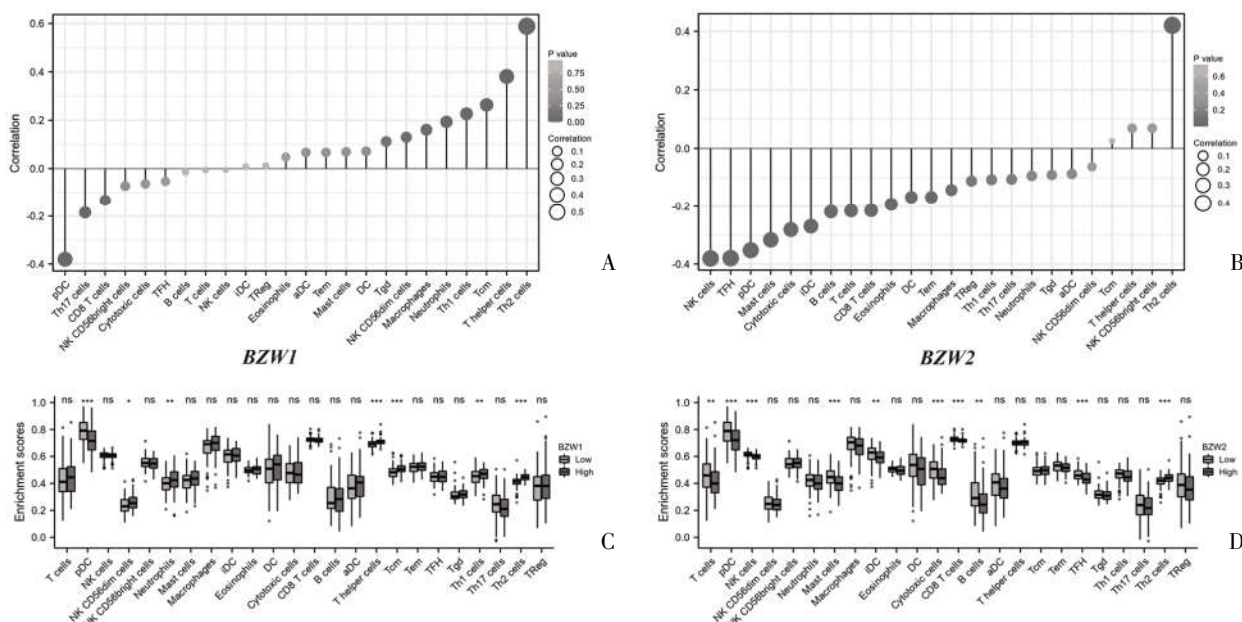
注:A:基于 STRING 数据库构建关于 BZW1、BZW2 及其相互作用蛋白的 PPI 网络;B:利用 TCGA-PAAD 数据库中构建关于 BZW1、BZW2 及其相互作用蛋白的相关性热图;C:GO 和 KEGG 富集分析

图 2 BZW1 和 BZW2 的生物学功能

2.3 BZW1 和 BZW2 的表达与免疫浸润细胞的相关性分析 BZW1 与 Th2 细胞 ($r=0.589, P<0.05$)、T 辅助细胞 ($r=0.381, P<0.05$)、Tcm 细胞 ($r=0.264, P<0.05$)、Th1 细胞 ($r=0.227, P<0.05$)、中性粒细胞 ($r=0.193, P<0.05$) 和巨噬细胞 ($r=0.161, P<0.05$) 呈正相关, 而与 pDC 细胞 ($r=-0.381, P<0.05$) 和 Th17 细胞 ($r=-0.185, P<0.05$) 呈负相关 (图 3A)。BZW2 仅与 Th2 细胞 ($r=0.420, P<0.05$) 呈正相关, 与 NK 细胞 ($r=-0.381, P<0.05$)、TFH 细胞 ($r=-0.380, P<0.05$)、pDC 细胞 ($r=-0.353, P<0.05$)、肥大细胞 ($r=-0.317, P<0.05$)、细胞毒性细胞 ($r=-0.281, P<0.05$)、iDC 细胞 ($r=-0.269, P<0.05$)、B 细胞 ($r=-0.218, P<0.05$)、T 细胞 ($r=-0.215, P<0.05$)、CD8T 细胞 ($r=-0.214, P<0.05$)、嗜酸性粒细胞 ($r=-0.193, P<0.05$)、树突状细胞 ($r=-0.168, P<0.05$)、Tem 细胞 ($r=-0.168, P<0.05$) 呈负相关 (图 3B)。NK CD56dim 细胞、中性粒细胞、T 辅助细胞、

Tcm 细胞、Th1 细胞和 Th2 细胞在 BZW1 高表达组中富集更多, 而 pDC 细胞富集于 BZW1 低表达组 (图 3C)。BZW2 高表达组中的 Th2 细胞富集分数高于低表达组, 而 T 细胞、pDC 细胞、NK 细胞、肥大细胞、iDC 细胞、细胞毒性细胞、CD8T 细胞、B 细胞和 TFH 细胞富集于 BZW2 低表达组 (图 3D)。

2.4 BZW1 和 BZW2 的表达与临床病理特征的关系在 TCGA 数据库中共纳入 178 例胰腺癌患者, 但由于部分患者临床信息的缺失, 每个病理特征分组的具体患者情况见表 2。高表达 BZW2 与 T 分期 (T3&T4 vs T1&T2)、M 分期 (M1 vs M0)、肿瘤分期 (II~III 期 vs I 期) 和病理分级 (G_3 & G_4 vs G_1 & G_2) 有关, 而高表达 BZW1 仅与主要治疗结果有关 ($P<0.05$)。此外, 胰腺癌患者的 N 分期、残余瘤状态、年龄和肿瘤部位与 BZW1 和 BZW2 的高、低表达无关 ($P>0.05$), 见图 4。



注:A:BZW1 表达与免疫浸润细胞的相关性分析;B:BZW2 表达与免疫浸润细胞的相关性分析;C:BZW1 高、低表达组中免疫浸润细胞的差异表达分析;D:BZW2 高、低表达组中免疫浸润细胞的差异表达分析

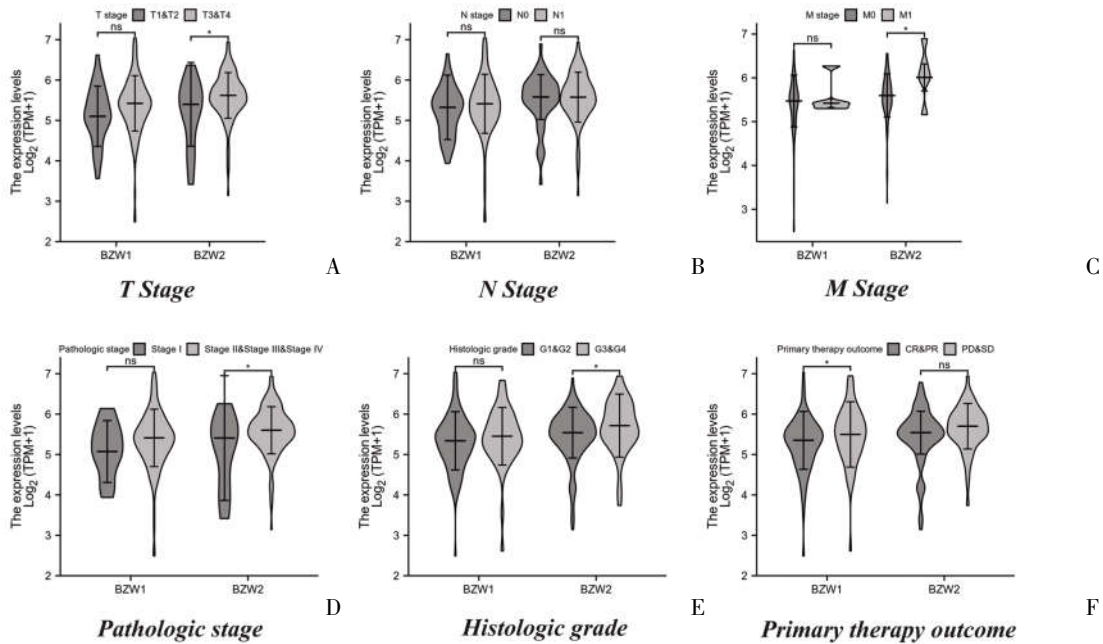
图3 BZW1 和 BZW2 的表达与免疫浸润细胞的相关性分析

表2 BZW1 和 BZW2 的表达与临床病理特征的关系(n)

临床病理特征	BZW1 低表达组	BZW1 高表达组	χ^2	P	BZW2 低表达组	BZW2 高表达组	χ^2	P
T 分期(n=176)			3.825	0.290			5.347	0.116
T1	3	4			4	3		
T2	16	8			17	7		
T3	66	76			66	76		
T4	2	1			1	2		
N 分期(n=173)			0.304	0.581			0.000	1.000
N0	27	23			25	25		
N1	59	64			60	63		

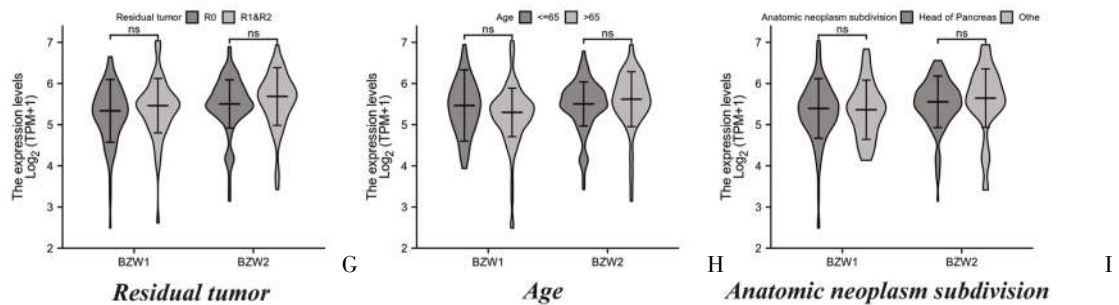
表 2(续)

临床病理特征	BZW1 低表达组	BZW1 高表达组	χ^2	P	BZW2 低表达组	BZW2 高表达组	χ^2	P
M 分期($n=84$)			0.000	1.000			0.662	0.363
M0	32	47			39	40		
M1	2	3			1	4		
肿瘤分期($n=175$)			1.157	0.739			6.095	0.083
I 期	12	9			15	6		
II 期	70	76			71	75		
III 期	2	1			1	2		
IV 期	2	3			1	4		
病理分级($n=176$)			7.169	0.060			3.458	0.277
G ₁	21	10			20	11		
G ₂	44	51			46	49		
G ₃	21	27			21	27		
G ₄	2	0			1	1		
主要治疗结果($n=139$)			7.632	0.049			1.174	0.783
疾病进展	15	34			21	28		
疾病稳定	6	3			5	4		
部分缓解	6	4			5	5		
完全缓解	36	35			37	34		
肿瘤残余($n=164$)			3.332	0.180			3.230	0.190
R0	57	50			59	48		
R1	20	32			21	31		
R2	3	2			3	2		
肿瘤部位($n=178$)			0.032	0.858			0.806	0.369
胰头	68	70			72	66		
其它	21	19			17	23		
年龄($n=178$)			1.441	0.230			1.441	0.230
≤65 岁	42	51			51	42		
>65 岁	47	38			38	47		



注:A:T分期;B:N分期;C:M分期;D:肿瘤分期;E:病理分级;F:主要治疗结果;G:残余瘤状态;H:年龄;I:肿瘤部位

图 4 BZW1 和 BZW2 的表达与临床病理特征的关系



注:A:T分期;B:N分期;C:M分期;D:肿瘤分期;E:病理分级;F:主要治疗结果;G:残余瘤状态;H:年龄;I:肿瘤部位

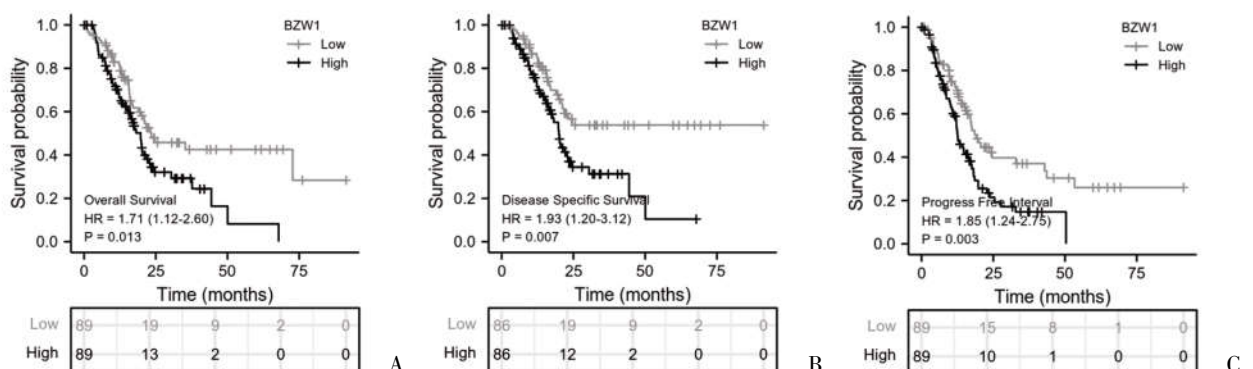
图4 BZW1和BZW2的表达与临床病理特征的关系(续)

2.5 BZW1和BZW2的高表达与胰腺癌患者的不良预后的关系 单因素Cox回归分析显示,BZW1和BZW2是影响胰腺癌患者总生存期的独立风险因子,见表3。Kaplan-Meier生存分析显示,与低表达BZW1的胰腺癌患者相比,高表达BZW1的患者具有更短的总生存期(19.7个月 vs 23.4个月, $P=0.013$)、

疾病特异生存期($P=0.007$)和无进展间期(12.6个月 vs 18.9个月, $P=0.003$)(图5A~图C)。另外,高表达BZW2的胰腺癌患者同样具有更短的总生存期(17.2个月 vs 23.2个月)和无进展间期(13.1个月 vs 17.5个月)(图5D、5F)。然而,BZW2的表达量的高低与胰腺癌患者的疾病特异生存期无差异,见图5E。

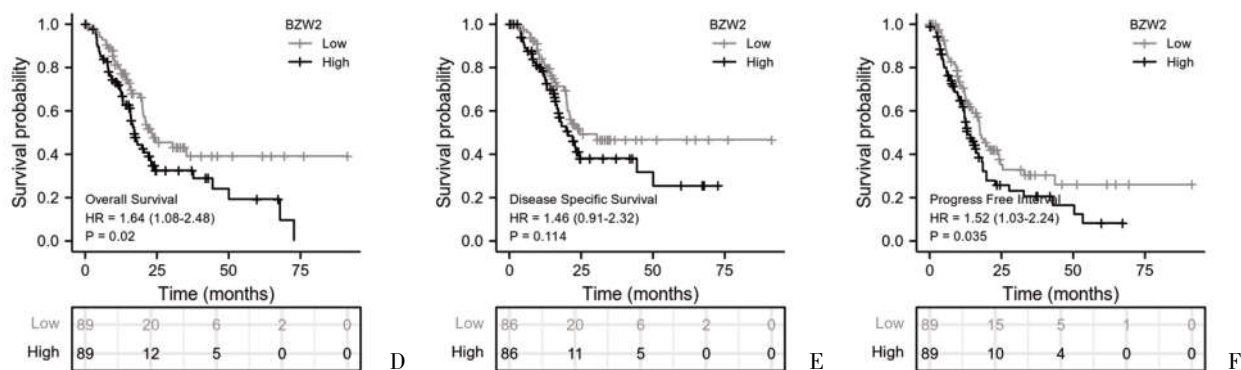
表3 胰腺癌患者OS的单因素Cox回归分析

临床病理特征	n	HR(95%CI)	P
T期(T2~T4 vs T1)	176	2.491(0.607~10.229)	0.205
N期(N1 vs N0)	173	2.154(1.282~3.618)	0.004
M期(M1 vs M0)	84	0.756(0.181~3.157)	0.701
肿瘤分期(Ⅱ~Ⅲ期 vs Ⅰ期)	175	2.291(1.051~4.997)	0.037
病理分级(G ₃ &G ₄ vs G ₁ &G ₂)	176	1.538(0.996~2.376)	0.052
主要治疗结果(疾病进展 & 疾病稳定 vs 部分缓解 & 完全缓解)	139	2.354(1.478~3.748)	0.000
残余瘤(R1&R2 vs R0)	164	1.645(1.056~2.561)	0.028
肿瘤部位(胰头 vs 其它)	178	2.396(1.327~4.326)	0.004
年龄(>65岁 vs ≤65岁)	178	1.290(0.854~1.948)	0.227
BZW1(高表达 vs 低表达)	178	1.708(1.121~2.604)	0.013
BZW2(高表达 vs 低表达)	178	1.638(1.080~2.483)	0.020



注:A~C:胰腺癌患者中高表达和低表达BZW1的总生存期、疾病特异生存期、无进展间期生存曲线;D~F:胰腺癌患者中高表达和低表达BZW2的总生存期、疾病特异生存期、无进展间期生存曲线

图5 BZW1和BZW2的表达与胰腺癌患者不良预后的关系



注:A~C:胰腺癌患者中高表达和低表达 BZW1 的总生存期、疾病特异生存期、无进展间期生存曲线;D~F:胰腺癌患者中高表达和低表达 BZW2 的总生存期、疾病特异生存期、无进展间期生存曲线

图 5 BZW1 和 BZW2 的表达与胰腺癌患者不良预后的关系(续)

3 讨论

胰腺癌恶性程度高,预后极差,且 5 年生存率约为 5%^[1]。目前,AJCC 分期是最有效的胰腺癌预后预测工具。此外,分子预后标志物可作为 AJCC 分期的有益补充,进一步提高预后预测的准确性对提高胰腺癌患者的生存具有重要意义^[13]。到目前为止,预测胰腺癌预后的生物标志物有限,因此筛选和鉴定与胰腺癌预后相关的分子标志物对了解胰腺癌的发展过程至关重要,并为改善癌症的临床管理提供新的机会。虽然已有表明 BZW1 和 BZW2 在各种癌症类型中的具有重要临床意义,但迄今为止 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌中的作用报道较少。因此,需要更好地了解其在胰腺癌中的预后价值及其潜在的作用机制。

研究表明,BZW1 的过表达可促进肺腺癌的转移,且与患者的不良预后有关^[5];其次,通过调节 TGF- β_1 /Smad 通路促进前列腺癌细胞增殖^[7];此外,在粘液表皮样癌、卵巢癌、胶质瘤中也可促进恶性增殖^[8,14-16]。同样地,BZW2 通过 PI3K/AKT/mTOR 途径促进肝细胞癌和骨肉瘤的进展^[9,10],还可以激活 ERK/MAPK 途径来驱动结肠癌的进展^[17]。本研究结果表明,高表达 BZW2 的胰腺癌患者可能更容易发生远端转移和进展到疾病晚期。因此,这些数据共同表明 BZW2 在驱动肿瘤的进展方面具有独特的作用。除此之外,BZW2 可调控膀胱癌细胞的生长^[18],并且与肺腺癌患者预后不良有关^[6]。上述多项研究指出 BZW1 和 BZW2 的表达极大促进肿瘤细胞的增殖。本研究基于 GO 和 KEGG 分析推测其原因可能是在转录后水平上进行调控,通过形成翻译起始复合物,加快肿瘤细胞生长必需物的合成,从而导致肿瘤细胞的恶性增殖。此外,高表达 BZW2 与肿瘤微环境中免疫浸润细胞的大量减少有关,表明高表达 BZW2 有利于肿瘤逃避机体的免疫监视,从而促进

胰腺癌的进展。

本研究主要利用 TCGA 和 GTEx 数据库确定了 BZW1 和 BZW2 可作为胰腺癌患者潜在的预后标志物,该方法基于大样本大数据,避免样本量不足,弱化了个体差异,与少量胰腺癌患者样本进行分析相比更加准确和高效。另外,采用总生存期、疾病特异生存期、无进展间期这三个指标来衡量 BZW1 和 BZW2 对胰腺癌患者预后的影响,能够最大限度的保证预后准确性。然而,本研究存在一定的局限性:首先,患者的临床信息主要来源是 TCGA 数据库,绝大部分是白人或非洲人。因此,将此次研究的结果外推到其它种族时需谨慎。虽然此次为回顾性研究,但也为 BZW1 和 BZW2 在胰腺癌中的功能研究提供了线索,并为胰腺癌的治疗提供了靶点。

参考文献:

- [1]Ilic M,Ilic I.Epidemiology of pancreatic cancer [J].World J Gastroenterol,2016,22(44):9694-9705.
- [2]Paternoster S,Falasca M.The intricate relationship between diabetes,obesity and pancreatic cancer [J].Biochim Biophys Acta Rev Cancer,2020,1873(1):188326.
- [3]Zeng S,Pöttler M,Lan B,et al.Chemoresistance in Pancreatic Cancer[J].Int J Mol Sci,2019,20(18):4504.
- [4]Loughran G,Firth AE,Atkins JF,et al.Translational autoregulation of BZW1 and BZW2 expression by modulating the stringency of start codon selection[J].PLoS One,2018,13(2):e192648.
- [5]Chiou J,Chang YC,Jan YH,et al.Overexpression of BZW1 is an independent poor prognosis marker and its down-regulation suppresses lung adenocarcinoma metastasis [J].Sci Rep,2019,9(1):14624.
- [6]Wang S,Bai W,Huang J,et al.Prognostic significance of BZW2 expression in lung adenocarcinoma patients [J].Int J Clin Exp Pathol,2019,12(12):4289-4296.
- [7]Shi Z,Xiao C,Lin T,et al.BZW1 promotes cell proliferation in prostate cancer by regulating TGF- β 1/Smad pathway[J].Cell Cycle,2021,20(9):894-902.

(下转第 39 页)

(上接第 33 页)

- [8] Xu H, Sun X, Huang Y, et al. Long noncoding RNA NEAT1 modifies cell proliferation, colony formation, apoptosis, migration and invasion via the miR4500/BZW1 axis in ovarian cancer[J]. Mol Med Rep, 2020, 22(4): 3347–3357.
- [9] Jin X, Liao M, Zhang L, et al. Role of the novel gene BZW2 in the development of hepatocellular carcinoma [J]. J Cell Physiol, 2019.
- [10] Cheng DD, Li SJ, Zhu B, et al. Downregulation of BZW2 inhibits osteosarcoma cell growth by inactivating the Akt/mTOR signaling pathway[J]. Oncol Rep, 2017, 38(4): 2116–2122.
- [11] Vivian J, Rao AA, Nothhaft FA, et al. Toil enables reproducible, open source, big biomedical data analyses [J]. Nat Biotechnol, 2017, 35(4): 314–316.
- [12] Bindea G, Mlecnik B, Tosolini M, et al. Spatiotemporal dynamics of intratumoral immune cells reveal the immune landscape in human cancer[J]. Immunity, 2013, 39(4): 782–795.
- [13] Wu M, Li X, Zhang T, et al. Identification of a Nine –Gene Signature and Establishment of a Prognostic Nomogram Predicting Overall Survival of Pancreatic Cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 996.
- [14] Li S, Chai Z, Li Y, et al. BZW1, a novel proliferation regulator that promotes growth of salivary mucoepidermoid carcinoma[J]. Cancer Lett, 2009, 284(1): 86–94.
- [15] Liu F, Zhao H, Gong L, et al. MicroRNA –129 –3p functions as a tumor suppressor in serous ovarian cancer by targeting BZW1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(12): 5901–5908.
- [16] Li Y, Wang X, Zhao Z, et al. LncRNA NEAT1 promotes glioma cancer progression via regulation of miR –98 –5p/BZW1 [J]. Biosci Rep, 2021, 41(7): BSR20200767.
- [17] Huang L, Chen S, Fan H, et al. BZW2 promotes the malignant progression of colorectal cancer via activating the ERK/MAPK pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(5): 4834–4842.
- [18] Gao H, Yu G, Zhang X, et al. BZW2 gene knockdown induces cell growth inhibition, G1 arrest and apoptosis in muscle –invasive bladder cancers: A microarray pathway analysis[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(6): 3905–3915.

收稿日期: 2022-02-20; 修回日期: 2022-03-25

编辑/杜帆