

·生物信息学·

基于焦亡相关基因构建乳腺癌预后风险模型

陈睿鹏,臧洪婧,孙 意

(中南大学湘雅二医院病理科,湖南 长沙 410011)

摘要:目的 利用公共数据库构建和评估乳腺癌焦亡相关预后模型。方法 在 TCGA 和 GEO 数据库中下载乳腺癌相关基因表达矩阵和临床信息,收集焦亡相关基因并探究差异表达基因及关键基因,通过 LASSO 回归构建基于 TCGA 数据库的焦亡相关风险评估模型,使用 GSE20685 和 GSE42568 数据集对模型进行验证,并探究风险评估与临床分子免疫特征的相关性,在高低风险亚组中分析功能富集途径及基因组改变状态,结合临床特征构建列线图模型并进行综合评估。结果 共收集 35 个焦亡基因,其中 32 个为差异表达基因,包括 18 个表达下调基因和 14 个表达上调基因,35 个基因集中 PYCARD、AIM2、IL18、CASP1、CASP5、CASP8、NLRC4、IL6、NLRP3 和 TNF 为焦亡通路的关键基因;从 32 个焦亡相关差异表达基因中鉴定出 5 个具有预后价值的基因:CASP9、GSDMC、GZMA、IL18 和 PYCARD,使用 LASSO-Cox 回归分析构建评分模型:风险评分=0.107 146 60×GSDMC 表达值-0.207 295 50×CASP9 表达值-0.205 471 10×IL18 表达值-0.038 234 58×PYCARD 表达值-0.092 932 92×GZMA 表达值;风险评估模型显示,CASP9、IL18、PYCARD、GZMA 上调与预后良好相关,GSDMC 上调与预后不良相关;高风险组预后较低风险组差($P<0.001$),且免疫浸润水平较低;男性、导管癌、肿瘤大于 2 cm、三阴亚型、高 MSI 和 TMB 状态的患者风险评估较高;功能分析显示,高风险组上调基因集中在上皮细胞生长、角质化及炎症因子介导的信号通路;高风险组下调基因富集于生物代谢反应;基因改变显示,TP53 基因突变与乳腺癌发生细胞焦亡密切相关,且 TP53-PIK3CA 互斥突变;单因素和多因素 Cox 分析显示,焦亡风险评估可作为预测乳腺癌生存状态的独立预后指标,该列线图预测患者总体生存率性能良好($C-index=0.7618$)。结论 本次构建的预后模型和对细胞焦亡的综合性探索有助于乳腺癌患者的预后风险预测和个体化治疗。**关键词:**乳腺癌;焦亡基因;预后;列线图

中图分类号:R736.3

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.001

文章编号:1006-1959(2023)02-0001-11

Construction of A Breast Cancer Prognostic Risk Model Based on Pyroptosis-related Genes

CHEN Rui-peng,ZANG Hong-jing,SUN Yi

(Department of Pathology,the Second Xiangya Hospital of Central South University,Changsha 410011,Hunan,China)

Abstract: Objective To construct and evaluate a breast cancer pyroptosis-related prognostic model using public databases.**Methods** The expression matrix and clinical information of breast cancer-related genes were downloaded from TCGA and GEO databases. The pyroptosis-related genes were collected and the differentially expressed genes and key genes were explored. The pyroptosis-related risk scoring model based on TCGA database was constructed by LASSO regression. The GSE20685 and GSE42568 datasets were used to verify the model, and the correlation between risk score and clinical molecular immune characteristics was explored. The functional enrichment pathway and genomic change status were analyzed in high and low risk subgroups, and the nomogram model was constructed and comprehensively evaluated in combination with clinical characteristics.**Results** A total of 35 pyroptosis genes were collected, of which 32 were differentially expressed genes, including 18 down-regulated genes and 14 up-regulated genes. PYCARD, AIM2, IL18, CASP1, CASP5, CASP8, NLRC4, IL6, NLRP3 and TNF were the key genes of pyroptosis pathway. Five genes with prognostic value were identified from 32 differentially expressed genes related to pyroptosis: CASP9, GSDMC, GZMA, IL18 and PYCARD. The scoring model was constructed by LASSO-Cox regression analysis: risk score=0.107 146 60×GSDMC expression value-0.207 295 50×CASP9 expression value-0.205 471 10×IL18 expression value-0.038 234 58×PYCARD expression value-0.092 932 92×GZMA expression value. The risk score model showed that the up-regulation of CASP9, IL18, PYCARD and GZMA was associated with good prognosis, and the up-regulation of GSDMC was associated with poor prognosis. The prognosis of the high-risk group was worse than that of the low-risk group ($P<0.001$), and the level of immune infiltration was lower. Patients with male, ductal carcinoma, tumor larger than 2 cm, triple negative subtype, high MSI and TMB status had higher risk scores. Functional analysis showed that the up-regulated genes in the high-risk group were concentrated in epithelial cell growth, keratinization and inflammatory factor-mediated signaling pathways; the down-regulated genes in the high-risk group were enriched in biological metabolic reactions; gene changes showed that TP53 gene mutation was closely related to pyroptosis in breast cancer, and TP53-PIK3CA mutual exclusion mutation; univariate and multivariate Cox analysis showed that the pyroptosis risk score could be used as an independent prognostic indicator for predicting the survival status of breast cancer. The nomogram had a good performance in predicting the overall survival rate of patients ($C-index = 0.7618$).**Conclusion** The constructed prognostic model and the comprehensive exploration of pyroptosis are helpful for the prognostic risk prediction and individualized treatment of breast cancer patients.

Key words: Breast cancer;Pyroptosis-related genes;Prognosis;Nomogram

基金项目:1.国家自然科学基金青年项目(编号:82102805);2.湖南省自然科学基金项目(编号:2019JJ40422、2021JJ40890)

作者简介:陈睿鹏(1996.9-),男,湖南岳阳人,硕士研究生,住院医师,主要从事焦亡基因与肿瘤相关研究

通讯作者:孙意(1971.9-),男,湖南长沙人,博士,副主任医师,主要从事淋巴瘤的分子病理诊断研究

乳腺癌(breast cancer, BC)是女性最常见的恶性肿瘤,是一组高度异质性的疾病^[1]。随着生活方式的改变,自 20 世纪 70 年代以来,乳腺癌在世界范围内的发病率显著上升^[2]。焦亡(pyroptosis)也称细胞炎性死亡,定义为炎性介质介导的程序性死亡^[3]。细胞焦亡的特点是 gasdermin 被启动形成细胞膜孔,这与细胞凋亡机制不同^[4]。在促炎因子作用下,完整的细胞膜被破坏,最终导致细胞死亡^[5]。研究表明^[6],焦亡在人类恶性肿瘤的发生发展中起不可或缺的作用。焦亡与癌症的作用机制是复杂的^[7,8]:一方面,介导肿瘤细胞焦亡以抑制其生长;另一方面,焦亡为肿瘤的生长提供了营养和免疫环境支持^[9,10]。已有研究发现^[11-13],焦亡相关基因与卵巢癌、肺腺癌、胃癌有关。这些研究表明,焦亡基因可作为一种新的基因标记预测患者的生存预后。然而,焦亡基因在乳腺癌中的表达水平、与临床预后特征和免疫浸润状态的关系尚未明确。为此,本研究利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)的基因表达资料构建预后风险模型,拟评估乳腺癌患者的生存状态,并使用基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO)数据库进行验证。

1 资料与方法

1.1 资料来源 TCGA-乳腺癌队列的基因表达 RNA 测序数据及临床信息从 genome data Commons data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 获得。验证集 GSE20685 和 GSE42568 的数据来自 GEO 数据门户网站(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)。在去除没有临床信息的数据后,本研究的训练集——TCGA 队列纳入了 1045 个乳腺癌样本和 113 个相邻正常样本。验证集 GEO 队列纳入了 431 个乳腺癌样本。此外,179 份正常人类乳腺组织样本的基因表达 RNA-seq 数据从 GTEx 数据集(<https://xenabrowser.net/datapages/>)中获得。TCGA 数据库中的体细胞突变图谱来源于 genome Data Commons Data Portal (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)。

1.2 焦亡相关差异表达基因及通路的关键基因 使用 TCGA 数据进行差异基因表达分析,发现乳腺癌样本(1045 个)与癌旁正常组织样本(113 个)的数量级存在差异,这可能导致统计误差。因此,GTEx 数据集中正常乳腺组织样本(179 个)也被纳入研究,以确保结果的正确性。该网站(<https://xenabrowser.net/datapages/>)已对数据预处理,去除了批次效应,可直接运用。此外,在线数据库 STRING(v11.0, <http://www.string-db.org/>)

用于可视化焦亡相关基因的蛋白质相互作用网络(PPI),PPI 分析所需的最小交互评分设置为 0.4(默认推荐值)^[14]。将结果文件导入 Cytoscape (<https://cytoscape.org/>)通过 MNC 算法鉴定焦亡通路的关键基因(hubgene)^[15,16]。

1.3 构建与验证风险评分模型 使用 Kaplan-Meier 曲线和 Log-rank 检验从上述步骤得到的焦亡相关差异表达基因集中筛选出具有预后价值的基因($P < 0.05$)。然后,基于具有显著预后价值的焦亡相关基因进一步分析。应用最小绝对收缩和选择操作数(LASSO)惩罚方法构建预后模型。通过 10 倍交叉验证确定最佳参数 λ 。根据“survminer”R 包计算的最佳截断值,将 TCGA 训练集分为高、低风险组,通过“timeROC”软件包绘制依赖于时间的受试者工作特征(ROC)曲线,评估模型在 TCGA 和 GEO 队列中的特异性和敏感性。

1.4 风险评分与临床分子特征及免疫浸润的相关性 使用 R 语言,采用 Wilcoxon 秩和检验(分类变量为 2 个)及 Kruskal-Wallis 检验(分类变量大于 2 个)探究焦亡风险评分与临床分子特征的相关性。随后,使用 TIMER 数据库 (<https://cistrome.shiny apps.io/timer/>)阐明 TCGA 队列中高、低风险组的免疫浸润水平差异^[17]。

1.5 基于风险亚组的差异基因进行通路富集及基因组分析 在 R 语言中通过 Wilcoxon 秩和检验评估高、低风险亚组的差异表达基因。阈值设为错误发现率(FDR) < 0.05 ,样本质控表达量的差异倍数(FC) ≥ 2 。随后,利用 WebGestalt (<https://www.webgestalt.org/option.php>)对焦亡高、低风险组的差异表达基因进行功能和通路富集分析,包括基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)^[18]。将目标基因输入 WebGestalt 网页,应用“ggplot2”R 包绘制结果。此外,应用 R 包通过“maftools”R 包处理以突变注释格式(MAF)形式排序的体细胞突变谱,探究高、低风险亚组的基因组改变情况。

1.6 列线图的构建与评估 单因素及多因素 Cox 回归分析评估风险评分及临床特征与生存预后的关系。整合风险评分及有预后价值的临床特征构建列线图(nomogram)。应用 1、3 和 5 年生存率的校准曲线来评估列线图与理想模型的偏差。构建 ROC 曲线,计算曲线下面积(AUC),以确定列线图生存预后的预测能力。

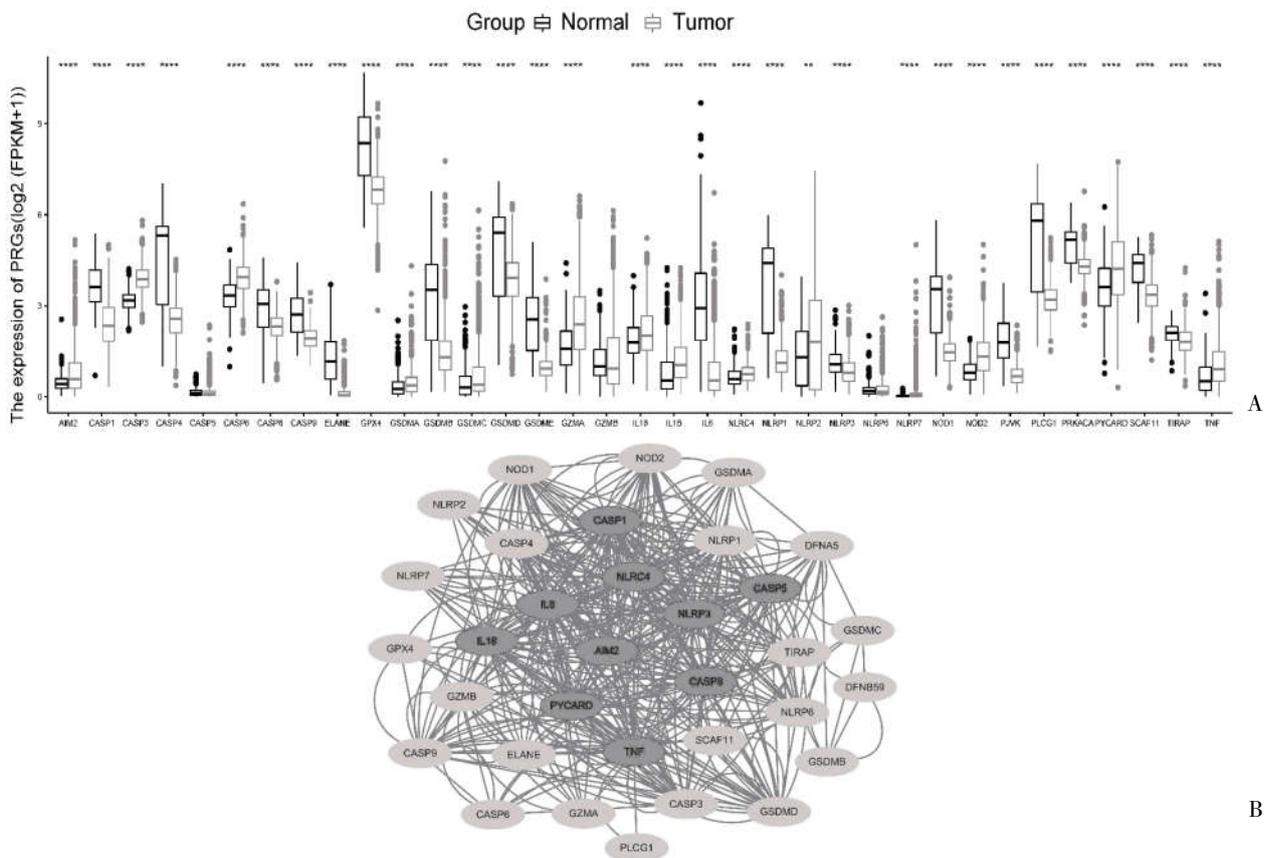
1.7 统计学方法 所有数据通过 R 语言(版本 4.0.5)

和 R Bioconductor 包进行处理。本研究的主要终点是总生存期(OS),即从最初诊断到最终死亡的时间间隔。用 Kaplan–Meier 曲线和 Log–rank 检验比较风险分组的总生存期,使用“rms”包构造列线图,C 指数用“survcomp”软件包计算。除非特别说明,所有统计检验均为双向检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

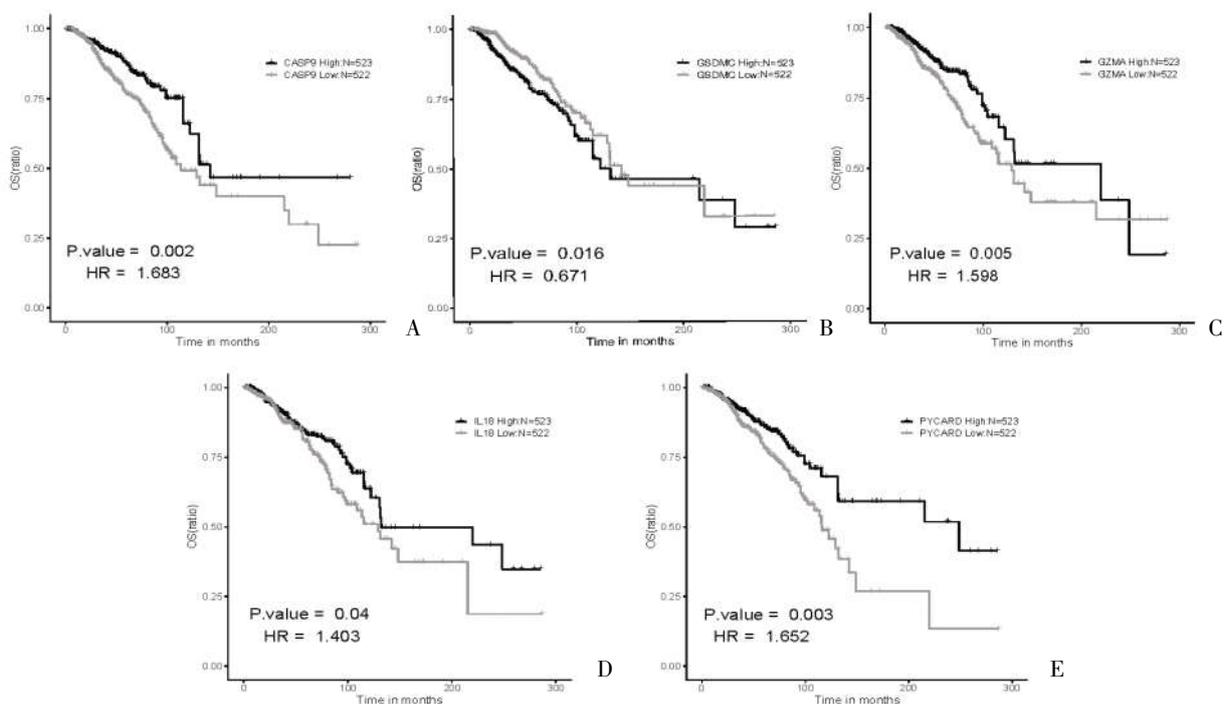
2.1 焦亡基因的差异表达分析及关键基因 共收集 35 个焦亡基因,检测出 32 个为差异表达基因 ($P<0.05$),见图 1A;其中 18 个基因(CASP1、CASP4、CASP8、CASP9、ELANE、GPX4、GSDMB、GSDMD、GSDME、IL6、NLRP1、NLRP3、NOD1、PJVK、PLCG1、PRKACA、SCAF11 和 TIRAP) 在肿瘤组织中表达下调,14 个基因(AIM2、CASP3、CASP6、GSDMA、GSDMC、GZMA、IL18、IL1B、NLRC4、NLRP2、NLRP7、NOD2、PYCARD 和 TNF)在肿瘤组织中表达上调。此外,35 个基因集中 PYCARD、AIM2、IL18、CASP1、CASP5、CASP8、NLRC4、IL6、NLRP3 和 TNF 为焦亡通路的关键基因,见图 1B。

2.2 焦亡风险评估模型构建 从 32 个焦亡相关差异表达基因中鉴定出 5 个具有预后价值的基因: CASP9、GSDMC、GZMA、IL18 和 PYCARD,均与乳腺癌患者的预后有关,见图 2。基于这些具有预后价值的基因,使用 LASSO–Cox 回归分析构建评分模型(图 3A),通过 10 倍交叉验证(图 3B),得到最小 lambda 值=0.000 753 102 3,将相应系数代入,得到计算公式: 风险评分=0.107 146 60×GSDMC 表达值–0.207 295 50×CASP9 表达值–0.205 471 10×IL18 表达值–0.038 234 58×PYCARD 表达值–0.092 932 92×GZMA 表达值。由此可知,CASP9、IL18、PYCARD、GZMA 表示上调与预后良好相关,而 GSDMC 表达上调与预后不良相关。使用最佳截断值 (cut–off=0.056 399 17)将 TCGA 队列分为高、低风险组,结果显示高、低风险组的 KM 生存曲线比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见图 3C;高低风险组的生存死亡状况、人群分布趋势以及构成风险评分的基因表达热图见图 3D;1、3、5 年的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.65、0.61、0.62,见图 3E,表明风险评分预测乳腺癌的预后具有较高敏感性和准确性。



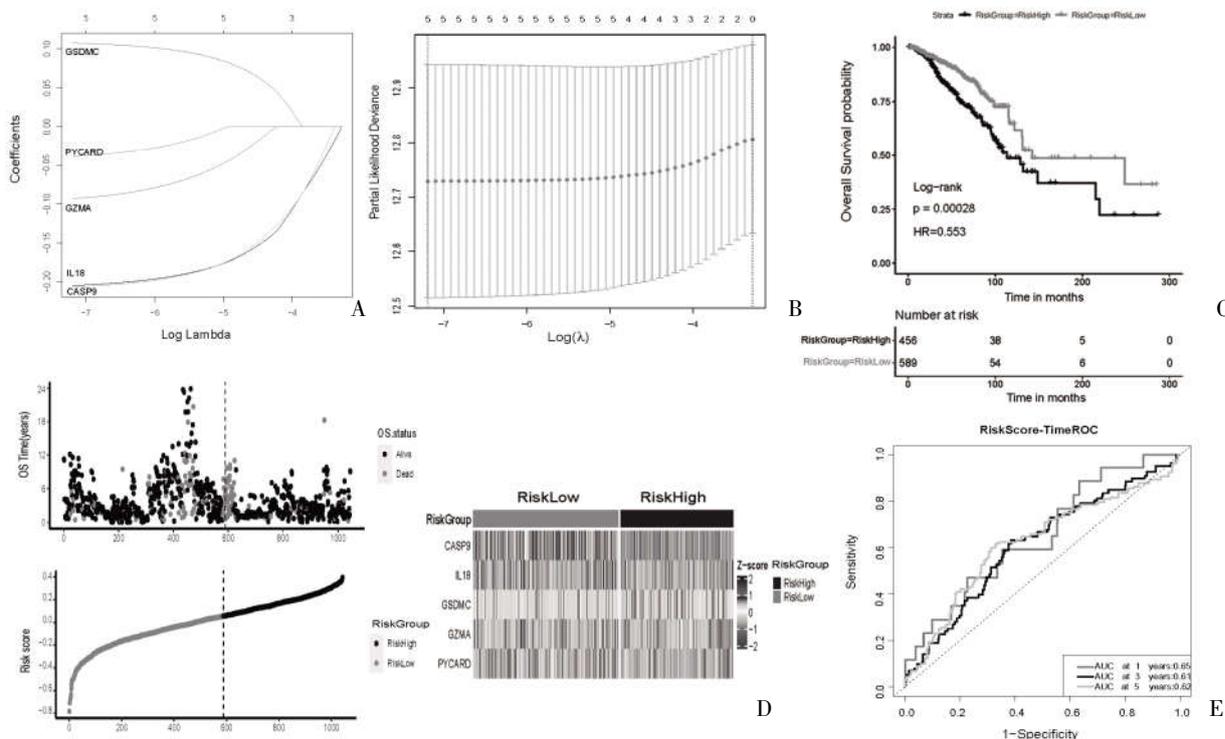
注:A:35 个焦亡基因在肿瘤和正常组织中的表达;B:PPI 网络显示焦亡基因的蛋白相互作用、关键基因

图 1 焦亡相关基因在乳腺癌中的表达水平及蛋白相互作用



注:A~E 分别为 CASP9、GSDMC、GZMA、IL18、PYCARD 在乳腺癌中的总体生存曲线

图 2 有预后价值的焦亡基因 KM 曲线

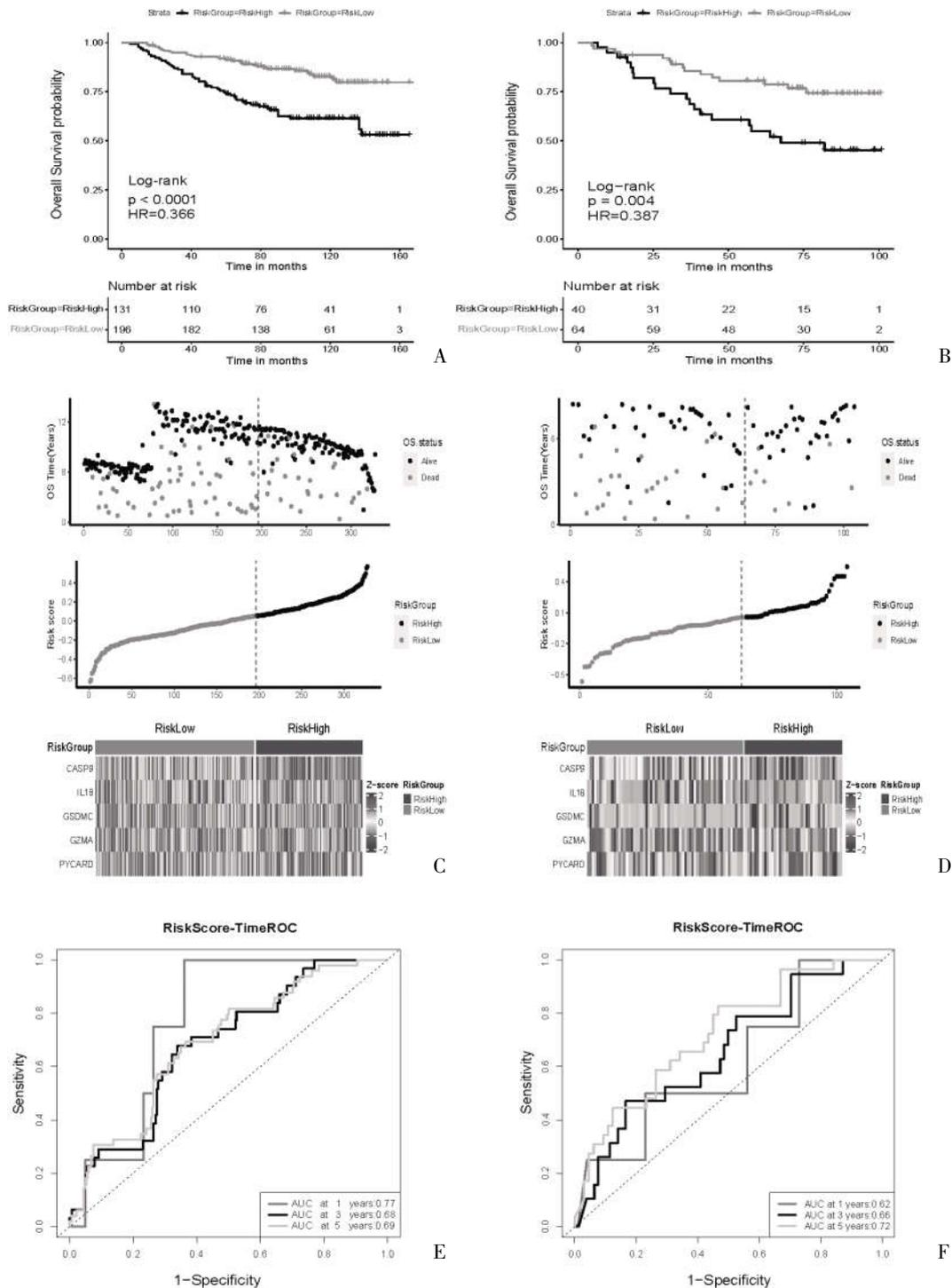


注:A:LASSO-Cox 回归系数选择与变量筛选;B:交叉验证用于选择调优参数;C:TCGA 队列中高、低风险组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线;D:TCGA 队列中风险评分、生存状态和焦亡基因的表达热图;E:预测 TCGA 队列 1、3、5 年总生存率的 ROC 曲线

图 3 乳腺癌焦亡基因预后模型的构建

2.3 外部数据集验证模型 以 GSE20685 ($n=327$)和 GSE42568($n=104$)作为外部验证数据集,使用 TC-GA 训练集的最佳临界值 (cut-off=0.056 399 17)将 GEO 验证队列分为高、低风险组,KM 生存曲线显示,高风险组预后差于低风险组,见图 4A、图 4B,其中两个 GEO 队列的生存和死亡状态、人群分布和预

后相关焦亡基因的表达水平见图 4C、图 4D。在验证集 GSE20685 中,1、3、5 年的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.77、0.68、0.69,见图 4E;在验证集 GSE42568 中,1、3、5 年的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.62、0.66、0.72,见图 4F。

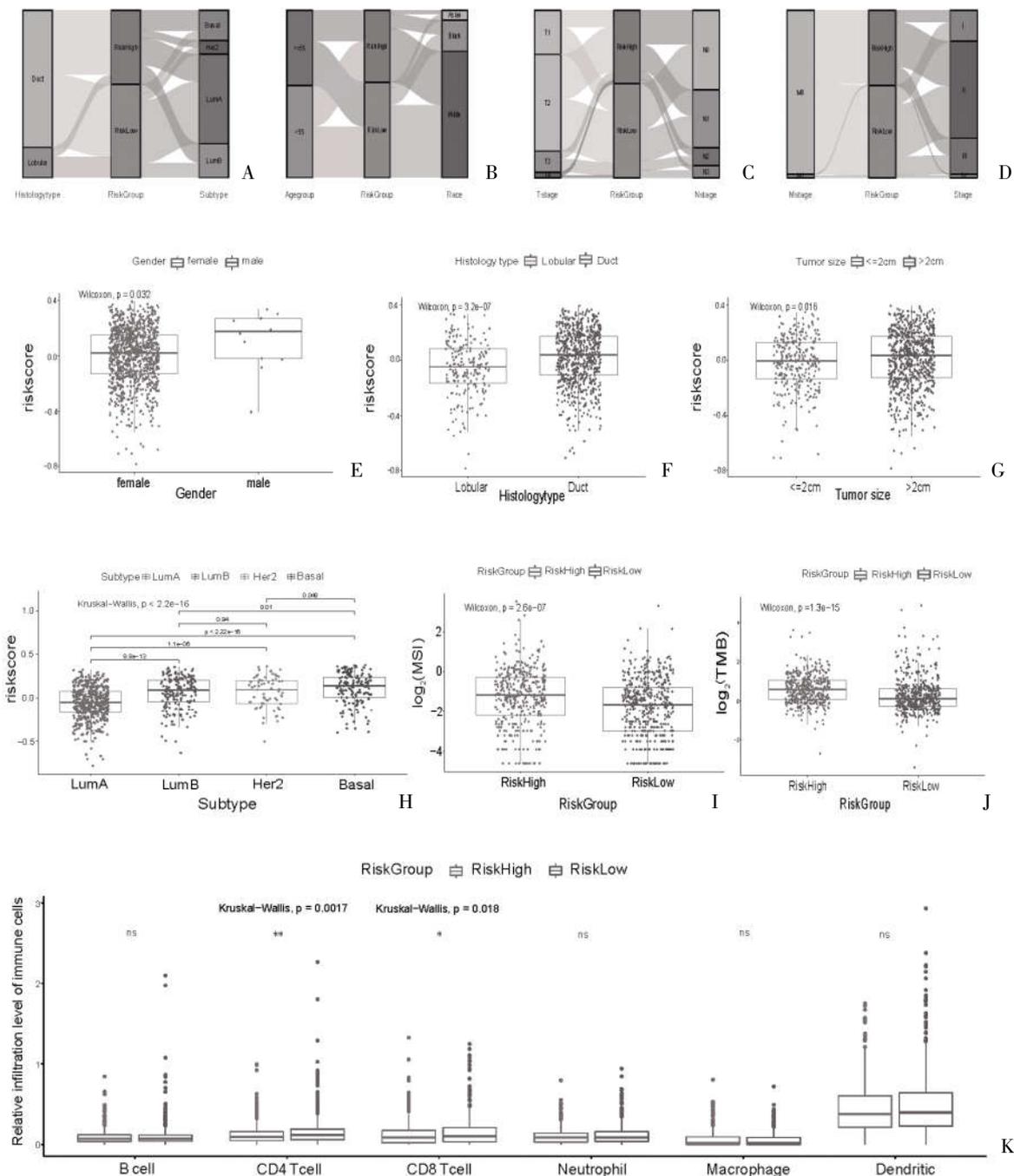


注:A、B为验证集的高低风险组患者Kaplan-Meier生存曲线;C、D为验证集的风险评分、生存状态和焦亡基因表达热图;E、F为预测两个验证集的1、3、5年总生存期的ROC曲线

图4 GSE20685和GSE42568队列验证风险评分

2.4 风险评分与临床特征、分子亚型及免疫浸润的相关性 TCGA 队列中高、低风险组的患者分布趋势见图 5A~图 5D;男性、导管癌、肿瘤大于 2 cm、三阴分子亚型、高 MSI 和 TMB 状态的患者风险评分较高

($P < 0.05$), 见图 5E~图 5J。免疫浸润结果显示, 低风险组活化 CD4 T 细胞、活化 CD8 T 细胞等效应细胞浸润相对较高, 见图 5K。



注: A~D 为风险评分及临床因素在队列中的分布情况; E~J 分别为性别、组织学类型、肿瘤大小、分子亚型、MSI、TMB 与风险评分的关系; K: 高低风险组的免疫细胞浸润差异

图 5 风险评分与临床免疫分子特征的关系

2.5 高低风险组富集途径和基因组改变分析 在 TCGA 队列的高风险组中,562 个基因上调,210 个基因下调,见图 6。GO 分析显示,高风险组上调基因富集于上皮细胞的生长及角化过程(图 7A),高风险组的下调基因富集于个别信号通路及肌球蛋白的合成(图 7B)。KEGG 分析显示,上调基因主要富集在炎症介质介导的信号通路(图 7C),下调基因主要富集于生物代谢反应(图 7D)。高低风险组最频繁突变的基因并不完全一致(图 7E、图 7F),这揭示了焦亡风险评分组基因组改变的差异。采用 Fisher 检验对高低风险组不同突变基因进行探究,结果发现 TP53 处于首位(图 7G),表明 TP53 与乳腺癌发生细胞焦亡有较高的相关性且提示预后不良。在高低风险组共发生和互排斥的突变中,TP53-PIK3CA 存在互斥突变现象(图 7H、图 7I),提示两者的突变在乳腺癌中可能产生拮抗作用。

2.6 构建列线图 单因素和多因素 Cox 分析表明,焦亡风险评分可作为预测乳腺癌生存状态的独立预后指标,见表 1。整合风险评分和预后相关的临床特征

(年龄、远程转移分期、TNM 分期)以构建列线图(图 8A)。时间依赖性 ROC 曲线显示,列线图预测效果优于单独的风险评分(图 8B);列线图的 KM 生存曲线结果显著(图 8C);校准曲线表明,与理想模型相比,列线图性能良好(C-index=0.7618,图 8D)。

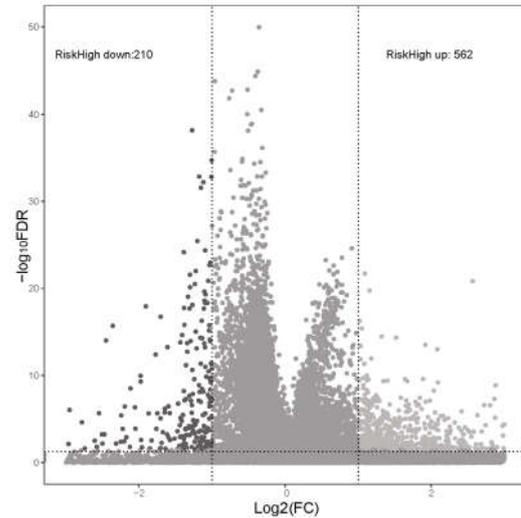
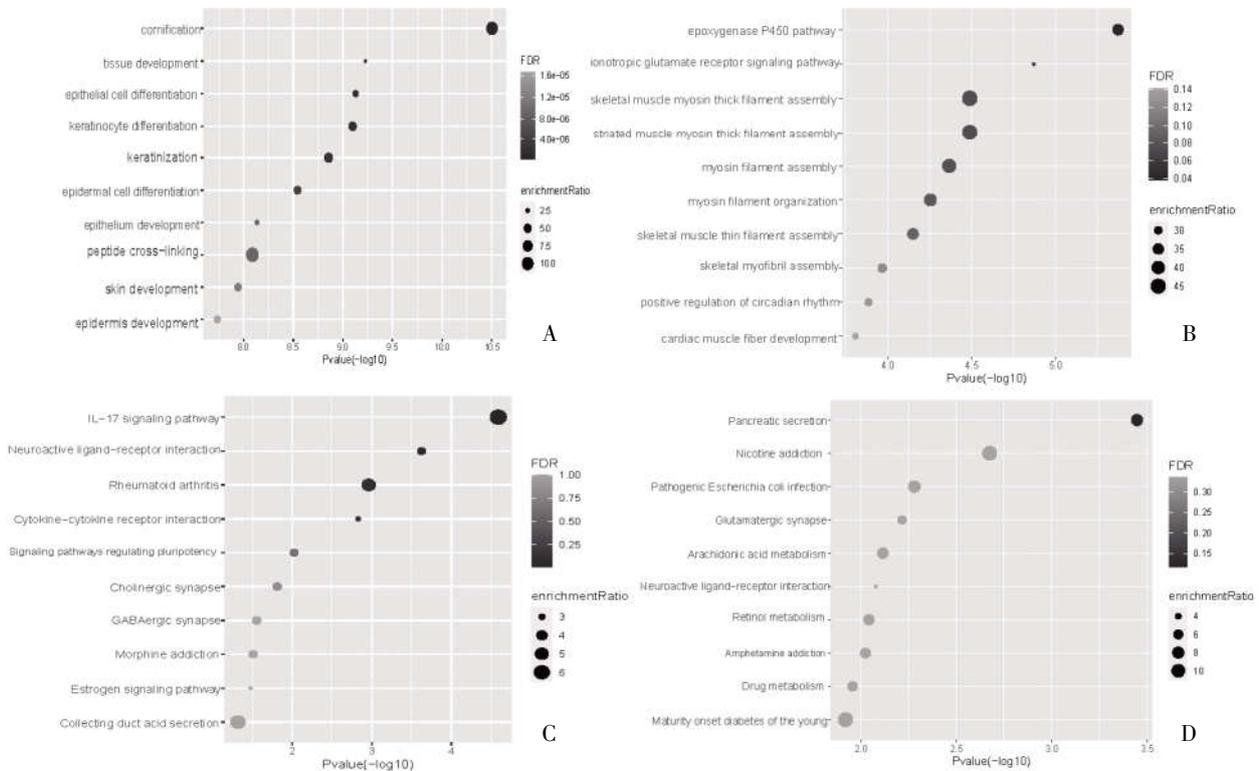
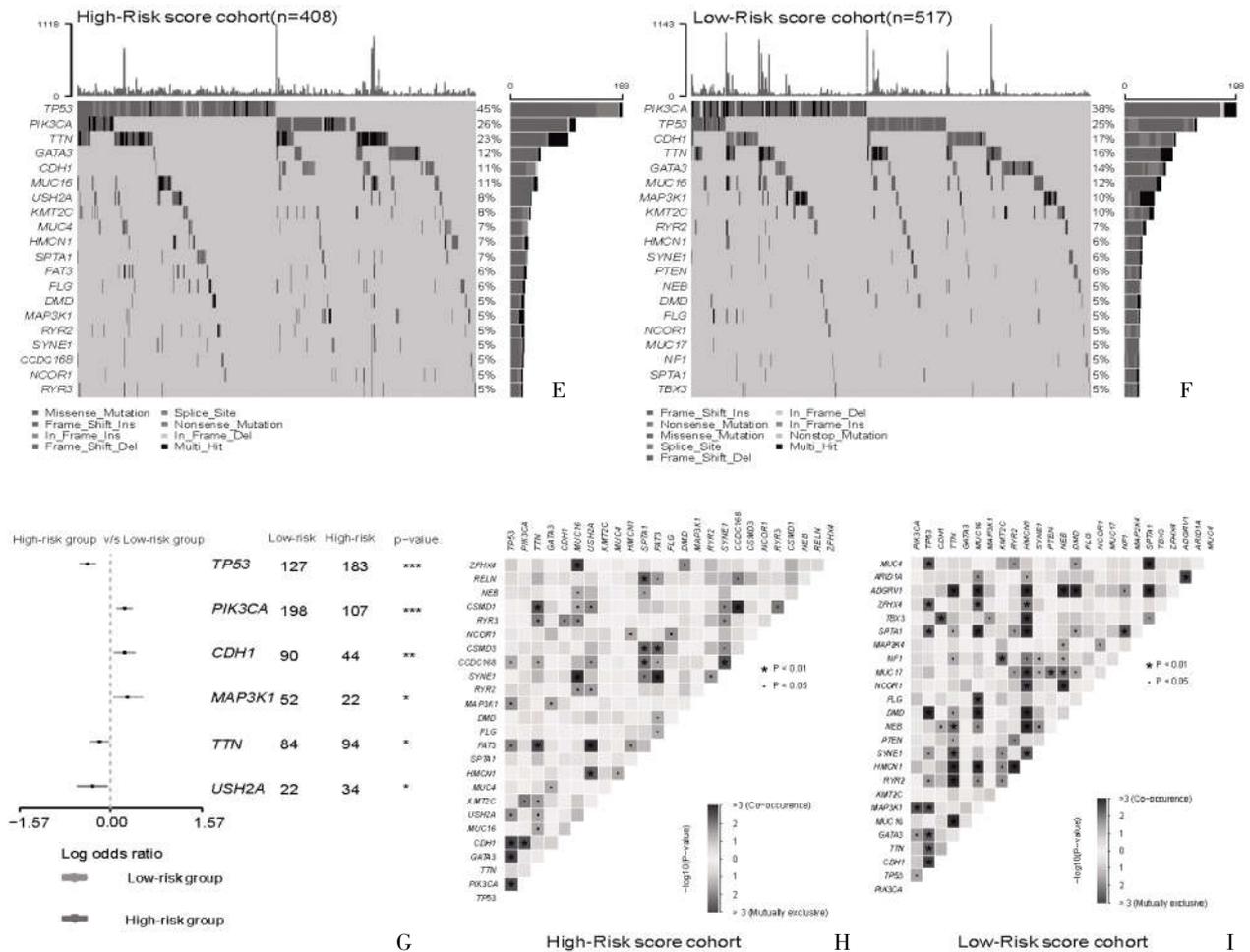


图 6 差异基因的火山图



注:A、B 为高风险组上调和下调基因的 GO 分析;C、D 为高风险组上调和下调基因的 KEGG 分析;E、F 为高低风险组中最常突变的前 20 个基因;G 为 TP53 在不同突变基因中处于首位;H、I 热图显示每个队列中最常发生突变的 25 个基因的共现突变和互斥突变

图 7 高低风险亚组的富集途径和基因组改变分析



注:A、B为高风险组上调和下调基因的GO分析;C、D为高风险组上调和下调基因的KEGG分析;E、F为高低风险组中最常突变的前20个基因;G为TP53在不同突变基因中处于首位;H、I热图显示每个队列中最常发生突变的25个基因的共现突变和互斥突变

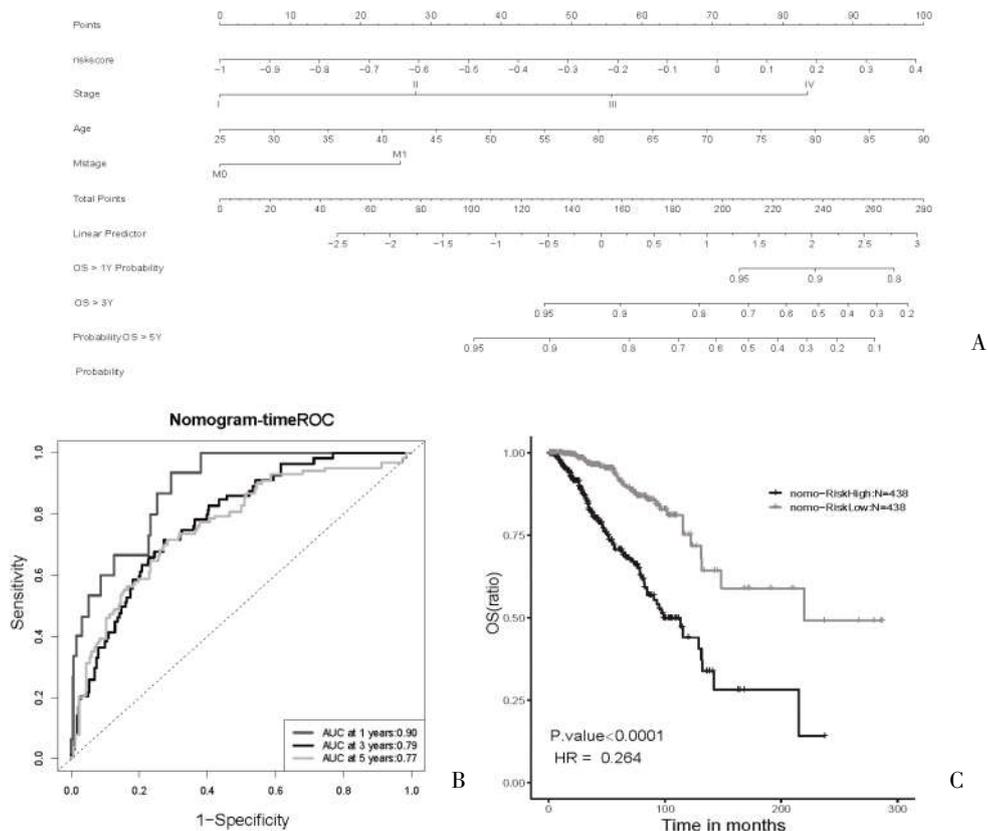
图 7 高低风险亚组的富集途径和基因组改变分析(续)

表 1 TCGA 训练集的单变量和多变量分析

临床特征	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Riskscore	3.6(1.5~8.5)	0.003	5.68(1.65~19.6)	0.006
Subtype				
Basal	reference		reference	
Her2	1.88(0.96~3.7)	0.067	1.26(0.53~3.0)	0.601
LumA	0.94(0.57~1.5)	0.795	0.79(0.39~1.6)	0.503
LumB	1.59(0.91~2.8)	0.104	0.81(0.41~1.6)	0.541
Age	1(1~1)	0.000	1.03(1.01~1.1)	0.000
Race				
Asian	reference		reference	
Black	1.6(0.50~5.4)	0.420	1.09(0.24~5.0)	0.908
White	1.3(0.42~4.2)	0.622	0.75(0.17~3.2)	0.696
Histology				
Ductal	reference		reference	
Lobular	0.92(0.59~1.4)	0.715	1.06(0.50~2.2)	0.882

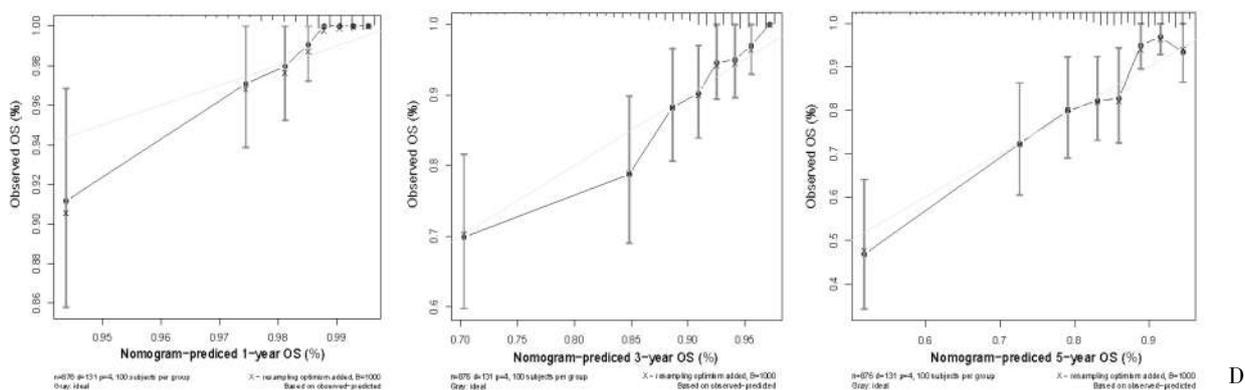
表 1(续)

临床特征	单因素 Cox 分析		多因素 Cox 分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Tstage				
T ₁	reference		reference	
T ₂	1.3(0.83~1.9)	0.275	1.11(0.48~2.6)	0.81
T ₃	1.6(0.96~2.7)	0.073	0.43(0.12~1.6)	0.204
T ₄	3.8(2.00~7.1)	0.000	0.59(0.13~2.6)	0.483
Nstage				
N ₀	reference		reference	
N ₁	1.9(1.3~2.6)	0.001	1.35(0.70~2.6)	0.376
N ₂	2.6(1.5~4.4)	0.000	0.68(0.17~2.7)	0.584
N ₃	4.1(2.3~7.4)	0.000	1.00(0.28~3.5)	0.999
Mstage				
M ₀	reference		reference	
M ₁	5(3~8.3)	0.000	24.13(3.19~182.3)	0.002
Stage				
I	reference		reference	
II	1.5(0.9~2.7)	0.117	1.30(0.42~4.0)	0.648
III	2.9(1.6~5.2)	0.000	6.01(1.10~32.8)	0.038
IV	12.8(6.3~26.0)	0.000	reference	
MSI score	1.1(0.99~1.2)	0.069	1.11(0.88~1.4)	0.389
TMB score	0.98(0.91~1)	0.521	0.97(0.87~1.1)	0.535



注:A:预测乳腺癌患者 1、3、5 年总体生存率的列线图;B:列线图的 ROC 曲线;C:列线图的 KM 生存曲线;D:预测 1、3、5 年 OS 列线图的校准曲线

图 8 基于 TCGA 队列构建列线图



注:A:预测乳腺癌患者1、3、5年总体生存率的列线图;B:列线图的ROC曲线;C:列线图的KM生存曲线;D:预测1、3、5年OS列线图的校准曲线

图8 基于TCGA队列构建列线图(续)

3 讨论

细胞焦亡是一种独特的程序性细胞死亡,不同人体组织和遗传景观下焦亡对癌症有不同影响^[7]。本研究从已发表的文献中收集了35个焦亡基因,其中大多数为差异表达基因。与正常组织相比,肿瘤组织中18个焦亡基因表达减少,14个基因表达增加。PYCARD、AIM2、IL18、CASP1、CASP5、CASP8、NLRC4、IL6、NLRP3和TNF是焦亡通路的关键基因。本研究采用LASSO Cox回归分析建立了一个包括5个焦亡基因的风险评分,该评分在预测乳腺癌患者1、3、5年总生存率方面具有较高的准确性和实用性。结果表明,CASP9、IL18、PYCARD、GZMA是预后的保护因素,GSDMC是预后的危险因素。

CASP9是一种半胱氨酸蛋白酶,可触发细胞凋亡^[19,20]。有研究表明^[21],在人类乳腺癌中,通过上调CASP9表达抑制miR-182-5p来诱导肿瘤细胞凋亡并抑制其增殖。IL18参与了多种恶性肿瘤的发生发展,文献报道^[22]其在胃肠道癌、乳腺癌和恶性黑色素瘤中表达上调,这与本研究的结果一致。IL18具有促肿瘤和抗肿瘤的双重作用,在结肠炎相关结直肠癌中可通过修复上皮屏障对机体起保护作用^[23];而在肝细胞癌中可驱动癌细胞发生转移致预后不良^[24]。促凋亡基因PYCARD在焦亡通路中起重要作用,目前尚缺少其对乳腺癌患者预后影响的报道,但有研究表明相较于正常组织,乳腺癌患者中PYCARD高表达。这很可能与PYCARD基因的甲基化水平有关^[25,26]。毒素颗粒酶A(GZMA)是一种通过Caspase途径介导细胞凋亡的胰蛋白酶^[27]。GZMA在

大多数胰腺癌(70%)中表达,在<35%的乳腺癌、宫颈癌、肝癌、卵巢癌、前列腺癌、肾癌、胃癌、睾丸癌和尿路上皮癌中表达,在<10%的淋巴瘤和黑色素瘤中表达。CTL/NK细胞可通过表达上调GZMA杀灭癌细胞^[28]。GSDMC属于gasdermin家族中一员,有报道称GSDMC参与乳腺癌细胞焦亡并在该病中高表达,同时与患者预后不良相关^[29]。

肿瘤微环境在抗肿瘤分子治疗中起至关重要的作用。同在卵巢癌及胃癌观察到的现象类似^[12,13],本研究中低风险组的免疫细胞浸润程度高于高风险组,这进一步证实了焦亡在肿瘤免疫微环境中发挥着重要作用,而高风险组患者较差的预后可能是由于抗肿瘤免疫水平降低所致。比较高低风险组的基因组变化,提示高风险组与更具有侵略性的分子改变(如TP53突变)显著相关,同时本研究观察到一种特殊的TP53-PIK3CA互斥突变现象,这些基因组的改变与乳腺癌患者预后不良高度相关。本研究通过单变量和多变量Cox分析发现,结合焦亡风险评分、年龄、远程转移分期、TNM分期的列线图具有优秀的预测能力,可作为一项有意义的个性化医疗指标。

综上所述,本研究构建了焦亡相关基因的乳腺癌预后模型,该模型有利于临床医生制订个性化的治疗方案,提高乳腺癌患者的远期生存率。

参考文献:

- [1]Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al. Breast cancer [J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):66.
- [2]Kao KJ, Chang KM, Hsu HC, et al. Correlation of microarray-based breast cancer molecular subtypes and clinical outcomes:

- implications for treatment optimization[J].BMC Cancer,2011,11:143.
- [3]Xue Y,Enosi Tuipulotu D,Tan WH,et al.Emerging Activators and Regulators of Inflammasomes and Pyroptosis [J].Trends Immunol,2019,40(11):1035–1052.
- [4]Broz P,Pelegrin P,Shao F.The gasdermins, a protein family executing cell death and inflammation [J].Nat Rev Immunol,2020,20(3):143–157.
- [5]Karki R,Kanneganti TD.Diverging inflammasome signals in tumorigenesis and potential targeting[J].Nat Rev Cancer,2019,19(4):197–214.
- [6]Liu X,Xia S,Zhang Z,et al.Channelling inflammation: gasdermins in physiology and disease[J].Nat Rev Drug Discov,2021,20(5):384–405.
- [7]Ruan J,Wang S,Wang J.Mechanism and regulation of pyroptosis-mediated in cancer cell death [J].Chem Biol Interact,2020,323:109052.
- [8]Xia X,Wang X,Cheng Z,et al.The role of pyroptosis in cancer: pro-cancer or pro-"host"? [J].Cell Death Dis,2019,10(9):650.
- [9]Shi J,Gao W,Shao F.Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death [J].Trends Biochem Sci,2017,42(4):245–254.
- [10]Wang B,Yin Q.AIM2 inflammasome activation and regulation: A structural perspective [J].J Struct Biol,2017,200(3):279–282.
- [11]Lin W,Chen Y,Wu B,et al.Identification of the pyroptosis-related prognostic gene signature and the associated regulation axis in lung adenocarcinoma[J].Cell Death Discov,2021,7(1):161.
- [12]Shao W,Yang Z,Fu Y,et al.The Pyroptosis-Related Signature Predicts Prognosis and Indicates Immune Microenvironment Infiltration in Gastric Cancer [J].Front Cell Dev Biol,2021,9:676485.
- [13]Ye Y,Dai Q,Qi H.A novel defined pyroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of ovarian cancer[J].Cell Death Discov,2021,7(1):71.
- [14]Szkarczyk D,Franceschini A,Wyder S,et al.STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life[J].Nucleic Acids Res,2015,43(Database issue):D447–D452.
- [15]Doncheva NT,Morris JH,Gorodkin J,et al.Cytoscape StringApp: Network Analysis and Visualization of Proteomics Data[J].J Proteome Res,2019,18(2):623–632.
- [16]Shannon P,Markiel A,Ozier O,et al.Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks[J].Genome Res,2003,13(11):2498–2504.
- [17]Li T,Fu J,Zeng Z,et al.TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells [J].Nucleic Acids Res,2020,48(W1):W509–W514.
- [18]Liao Y,Wang J,Jaehnig EJ,et al.WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs [J].Nucleic Acids Res,2019,47(W1):W199–W205.
- [19]An HK,Chung KM,Park H,et al.CASP9 (caspase 9) is essential for autophagosome maturation through regulation of mitochondrial homeostasis[J].Autophagy,2020,16(9):1598–1617.
- [20]Han C,Liu Z,Zhang Y,et al.Tumor cells suppress radiation-induced immunity by hijacking caspase 9 signaling [J].Nat Immunol,2020,21(5):546–554.
- [21]Sharifi M,Moridnia A.Apoptosis-inducing and antiproliferative effect by inhibition of miR-182-5p through the regulation of CASP9 expression in human breast cancer [J].Cancer Gene Ther,2017,24(2):75–82.
- [22]Faria SS,Costantini S,De Lima VCC,et al.NLRP3 inflammasome-mediated cytokine production and pyroptosis cell death in breast cancer[J].J Biomed Sci,2021,28(1):26.
- [23]Karki R,Man SM,Kanneganti TD.Inflammasomes and Cancer[J].Cancer Immunol Res,2017,5(2):94–99.
- [24]Van Gorp H,Lamkanfi M.The emerging roles of inflammasome-dependent cytokines in cancer development [J].EMBO Rep,2019,20(6):e47575.
- [25]Saponaro C,Scarpi E,Sonnessa M,et al.Prognostic Value of NLRP3 Inflammasome and TLR4 Expression in Breast Cancer Patients[J].Front Oncol,2021,11:705331.
- [26]Miao H,Wang L,Zhan H,et al.A long noncoding RNA distributed in both nucleus and cytoplasm operates in the PYCARD-regulated apoptosis by coordinating the epigenetic and translational regulation[J].PLoS Genet,2019,15(5):e1008144.
- [27]Li Z,Li Y,Wang X,et al.PPP2R2B downregulation is associated with immune evasion and predicts poor clinical outcomes in triple-negative breast cancer[J].Cancer Cell Int,2021,21(1):13.
- [28]Roufif C,Chasiotis D,Makris A,et al.The Expression and Prognostic Impact of Immune Cytolytic Activity-Related Markers in Human Malignancies: A Comprehensive Meta-analysis[J].Front Oncol,2018,8:27.
- [29]Hou J,Zhao R,Xia W,et al.PD-L1-mediated gasdermin C expression switches apoptosis to pyroptosis in cancer cells and facilitates tumour necrosis [J].Nat Cell Biol,2020,22(10):1264–1275.

收稿日期:2022-04-12;修回日期:2022-04-28

编辑/成森