

人脑胶质瘤组织 BIRC2 表达变化及临床意义

刘 瀛 耿荣鑫 吴明洪 朱晓楠 徐海涛

【摘要】目的 探讨人脑胶质瘤组织含杆状病毒 IAP 重复蛋白 2(BIRC2)表达变化及临床意义。方法 从 GEO 数据库获取人脑胶质瘤的基因表达芯片进行差异表达基因分析,并借助 TCGA 数据库对筛选出的 BIRC2 基因在人脑胶质瘤中的表达及预后进行分析,同时通过 GSEA 分析 BIRC2 在人脑胶质瘤中的作用机制进行预测。结果 从 GEO 数据库筛选 GSE66354 芯片中筛选出 BIRC2 为上调表达基因。TCGA 数据库分析结果表明,BIRC2 在星形胶质母细胞瘤中的表达显著高于正常脑组织( $P<0.05$ ),预后分析表明 BIRC2 高表达胶质瘤病人预后更差( $P<0.05$ ),GSEA 分析显示 BIRC2 的作用主要发生在蛋白质翻译启动等过程。结论 本文结果提示 BIRC2 可能与星形胶质瘤的发生、发展有关,检测 BIRC2 基因可用于评估星形胶质瘤病人预后。

【关键词】人脑胶质瘤;BIRC2;基因表达;生物信息学

【文章编号】1009-153X(2021)05-0333-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41; Q 786

Expression of BIRC2 in human glioma tissues and its clinical significance

LIU Ying<sup>1</sup>, GENG Rong-xin<sup>2</sup>, WU Ming-hong<sup>2</sup>, ZHU Xiao-nan<sup>2</sup>, XU Hai-tao<sup>2</sup>. 1. Hubei University of Science and Technology, Xianning 437199, China; 2. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Objective To explore the expression of baculoviral IAP repeat containing 2 (BIRC2) in human glioma tissues and its clinical meaning. Methods The gene expression chip of human glioma obtained from the GEO database was used to analyze the differentially expressed genes. The TCGA database was used to analyze the relationship between the expression level of selected BIRC2 gene and the prognosis of human glioma patients. GSEA analysis was used predict the mechanism of BIRC2 in human glioma. Results BIRC2 was selected as an up-regulated gene from geneset GSE66354. TCGA database analysis results showed that the expression of BIRC2 in glioblastoma tissues is significantly higher than that of normal brain tissues ( $P<0.05$ ). Prognostic analysis showed that patients with high-expression BIRC2 glioma had worse prognosis. GSEA analysis showed that the role of BIRC2 mainly occurred in the process of protein translation initiation. Conclusion The results suggest that BIRC2 may be related to the occurrence and development of human glioma, and the BIRC2 gene can be used to evaluate the prognosis of human glioma patients.

【Key words】Glioma; Gene expression; BIRC2; Bioinformatics

人脑胶质瘤是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,预后差,多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)恶性程度最高,总生存时间仅 10~15 个月<sup>[1]</sup>。人脑胶质瘤的发病机制非常复杂,具体机制仍不清楚。相关基因表达异常在人脑胶质瘤尤其是 GBM 的发生、发展中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。因此,筛选人脑胶质瘤的特异且敏感的差异表达基因有助于更加深刻地认识人脑胶质瘤,同时有利于人脑胶质瘤的早期诊断和精准治疗。本文应用生物信息学方筛选人脑胶质瘤的差异表达基因,结果显示人脑胶质瘤组织含杆状病毒 IAP 重复蛋白 2(baculoviral IAP repeat containing 2, BIRC2)呈高表

达,而且与病人不良预后密切相关,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索方法 美国国家生物技术信息中心(NCBI)数据库下载人脑胶质瘤组织基因表达芯片 GSE66354,共含有 149 例人类样本,包括 136 例人脑胶质瘤和 13 例健康对照。该芯片由 Griesinger 等<sup>[3]</sup>上传,依托于 Agilent GPL570 平台。此外,检索 GEO 数据库,下载 GSE66354 的矩阵文件,包含所有样本全部被检测基因的表达水平。

1.2 差异表达基因的筛选 利用 limma R 工具包筛选人脑胶质瘤及正常脑组织的差异表达基因,以基因倍数改变(fold change, FC)>2,即 log2FC>1 作为上调表达基因的筛选标准,以 log2FC<-1 作为下调表达基因的筛选标准。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

1.3 预后分析 TCGA 数据库共计研究 36 种癌症类型,其中人脑胶质瘤的 RNA 测序数据共包括 152 个

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.05.005  
作者单位:437199 湖北咸宁,湖北科技学院(刘 瀛);430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(耿荣鑫、吴明洪、朱晓楠、徐海涛)  
通讯作者:徐海涛,E-mail:xuhaitaorenmin@163.com

GBM 样本。应用TCGA数据库对GBM及正常脑组织BIRC2的表达进行验证,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。使用Kaplan-Meier方法对TCGA数据库667例人脑胶质瘤样本数据进行生存分析,绘制生存曲线。

1.4 BIRC2的基因集富集表达分析 通过GSEA3.0软件对GSE66354芯片BIRC2高、低表达组进行GSEA分析,获得BIRC2相关信号通路。

2 结果

2.1 人脑胶质瘤与正常脑组织的差异表达分析 共筛选出差异表达基因1 980个,其中697个表达上调(包括BIRC2),1 283个下调(图1)。

2.2 BIRC2差异表达及预后分析 TCGA数据库对BIRC2进一步分析发现,BIRC2在GBM中表达水平显著高于正常脑组织(图2)。预后分析表明,BIRC2高表达组人脑胶质瘤生存期显著低于BIRC2低表达组(图3)。

2.3 GSEA分析 BIRC2高表达组在翻译启动、核糖蛋白复合体发生及高尔基体和内质网的逆向转运等基因本体论通路中显著富集(图4)。

3 讨论

尽管采用手术联合放疗及替莫唑胺化疗,人脑胶质瘤预后仍不佳。目前,有些新型分子标志物被用于鉴定人脑胶质瘤亚型,并且能够更好地预测病人预后<sup>[4]</sup>。本文通过对GEO数据库中人脑胶质瘤组织mRNA芯片进行全面分析,结果发现BIRC2在胶

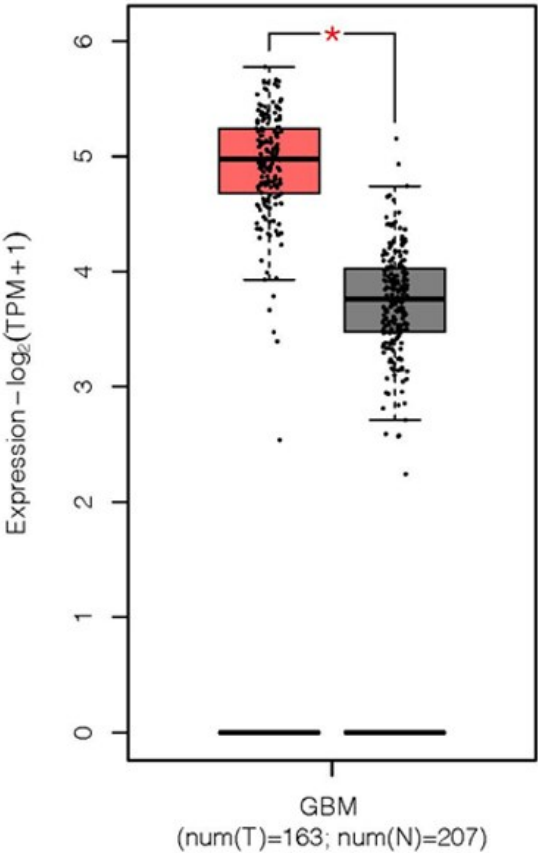


图2 BIRC2在GBM与正常脑组织中的差异表达  
对TCGA数据库中GBM与正常脑组织中BIRC2进行差异表达分析,结果显示BIRC2在GBM中的表达显著高于正常脑组织,\* $P<0.05$ ;BIRC2. 含杆状病毒IAP重复蛋白2;GBM. 胶质母细胞瘤

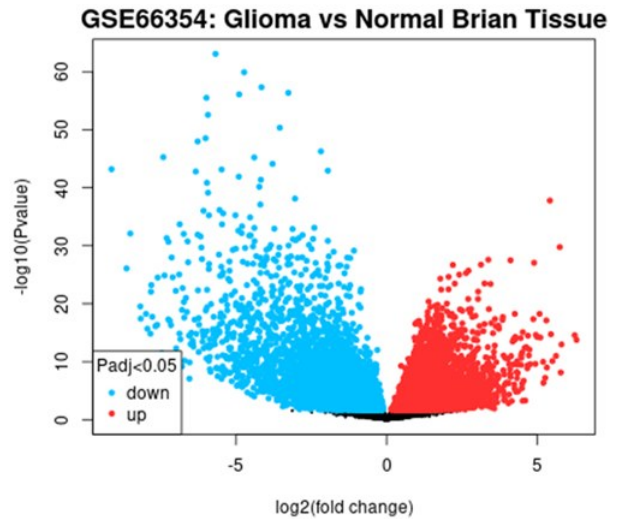


图1 人脑胶质瘤与正常脑组织的差异表达基因  
对GSE66354数据集中149例样本进行差异表达分析,共筛选出697个上调表达基因(红色)及1283个下调表达基因(蓝色)

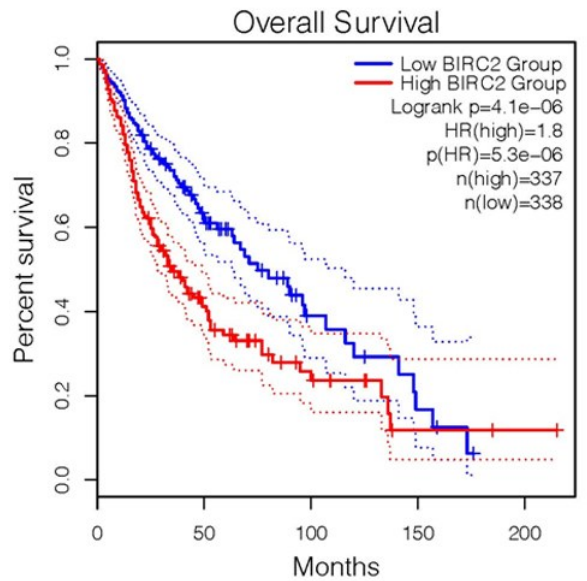


图3 生存曲线分析BIRC2表达水平与脑胶质瘤预后的关系  
对TCGA数据库中胶质瘤样本进行Kaplan-Meier预后分析,结果显示BIRC2高表达组的生存期显著低于低表达组( $P<0.05$ )

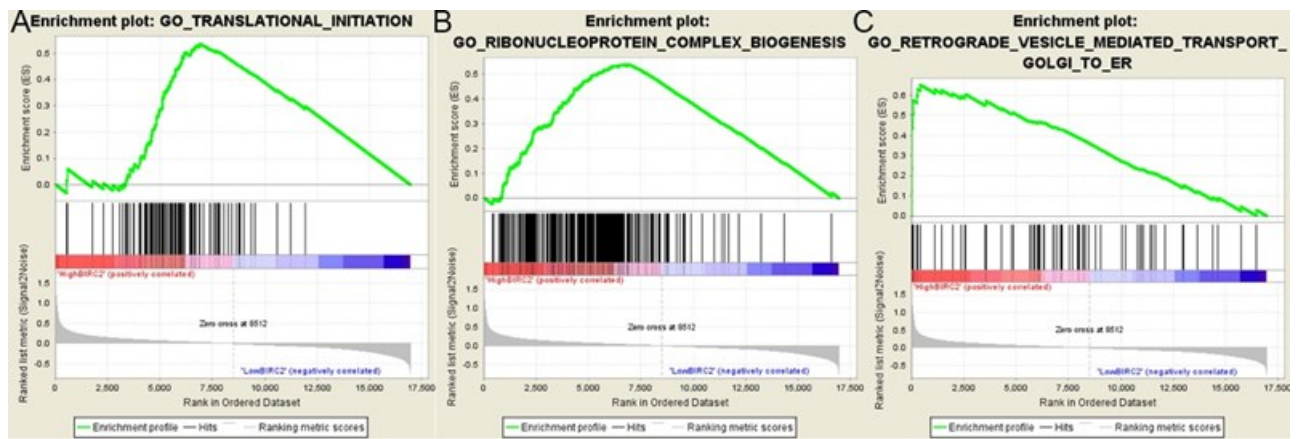


图4 GSEA分析BIRC2相关信号通路

BIRC2高表达组显著富集信号通路有翻译启动信号通路(A)、核糖蛋白复合体发生信号通路(B)、高尔基体和内质网的逆向转运信号通路(C)

质瘤中表达上调,而且,与病人预后有关。

BIRC2 基因编码的蛋白质家族可能通过干扰 ICE 样蛋白酶的活化,与肿瘤坏死因子受体相关因子 TRAF1 和 TRAF2 结合,抑制细胞凋亡<sup>[5]</sup>。研究发现 BIRC2 与多种肿瘤发生、发展有关。Choschzick 等<sup>[6]</sup>发现 BIRC2 在子宫颈鳞状细胞癌中具有重要作用。本文发现 BIRC2 在人脑胶质瘤中高表达,与病人不良预后有关;GSEA 分析则发现 BIRC2 在人脑胶质瘤细胞中的作用机制可能与翻译启动、核糖蛋白复合体发生及高尔基体和内质网的逆向转运等通路密切相关。翻译启动是在蛋白质的前两个氨基酸之间形成肽键之前的过程,包括形成核糖体、mRNA 或 circRNA 的复合物,以及包含第一个氨基酰基-tRNA 的起始复合物<sup>[7]</sup>。核糖蛋白复合体发生导致组成大分子的生物合成,包含 RNA 和蛋白质的复合物组成部分的组装和排列,包括组成 RNA 和蛋白质分子的生物合成,以及核糖核蛋白复合物的合成或组装中涉及的那些大分子修饰<sup>[8]</sup>。这些生物学过程与肿瘤的发生、发展密切相关。

总之,本文应用生物信息学方法对人脑胶质瘤及正常脑组织 mRNA 表达差异进行分析,筛选出 BIRC2 作为上调表达基因;进一步验证发现 BIRC2 在人脑胶质瘤中高表达,预后相对较差。

【参考文献】

[1] 刘宝辉,董慧敏,胡伟国,等. 脑胶质瘤多学科诊疗模式的必要性及策略[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25

(10):731-733.

[2] Hardee ME, Zagzag D. Mechanisms of glioma-associated neovascularization [J]. Am J Pathol, 2012, 181(4): 1126-1141.

[3] Griesinger AM, Josephson RJ, Donson AM, *et al.* Interleukin-6/STAT3 pathway signaling drives an inflammatory phenotype in group a ependymoma [J]. Cancer Immunol Res, 2015, 3(10): 1165-1174.

[4] Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, *et al.* Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1 [J]. Cancer Cell, 2010, 17(1): 1-16.

[5] Santoro MM, Samuel T, Mitchell T, *et al.* Birc2 (clap1) regulates endothelial cell integrity and blood vessel homeostasis [J]. Nat Genet, 2007, 39(11): 1397-1402.

[6] Choschzick M, Tabibzadeh AM, Gieseck F, *et al.* BIRC2 amplification in squamous cell carcinomas of the uterine cervix [J]. Virchows Archiv, 2012, 461(2): 123-128.

[7] Londei P. Evolution of translational initiation: new insights from the archaea [J]. FEMS Microbiol Rev, 2005, 29(2): 185-200.

[8] Saez I, Gerbracht JV, Koyuncu S, *et al.* The E3 ubiquitin ligase UBR5 interacts with the H/ACA ribonucleoprotein complex and regulates ribosomal RNA biogenesis in embryonic stem cells [J]. FEBS Lett, 2020, 594(1): 175-188.

(2021-02-23 收稿, 2021-04-04 修回)