

· 论 著 ·

BRIP1 在胶质瘤中的表达及临床意义

王圣桃 王新庄 高 铭 韩大勇

【摘要】目的 探讨乳腺癌易感基因相互作用蛋白 1(BRIP1)在胶质瘤中的表达及其与病人预后的相关性。**方法** 从 GEO 数据库 GPL570 平台选取三个 BRIP1 基因表达谱芯片(GSE4290、GSE50161 和 GSE74195)分析胶质瘤 BRIP1 的表达情况。使用 TCGA 下载有关胶质瘤 BRIP1 表达、生存率和临床特征的数据,多因素 Cox 比例回归风险模型分析胶质瘤生存预后的影响因素;利用受试者工作特征(ROC)曲线评估 BRIP1 表达水平与胶质瘤生存预后的关系;通过基因富集分析胶质瘤 BRIP1 相关的细胞信号通路。**结果** 胶质瘤 BRIP1 表达水平相比于正常样本明显升高($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果表明,BRIP1 高表达($HR=1.250$;95% CI: 1.056~1.480; $P<0.001$)是胶质瘤不良预后的独立危险因素。生存曲线分析显示,相较于 BRIP1 低表达组,BRIP1 高表达组胶质瘤生存期明显缩短($P<0.001$)。ROC 曲线分析显示 BRIP1 表达水平预测胶质瘤 1 年不良预后的曲线下面积(AUC)为 0.744,最佳截断值为 0.302,敏感性为 0.832,特异性为 0.528;预测 3 年不良预后的 AUC 为 0.801,最佳截断值为 0.420,敏感性为 0.696,特异性为 0.809;预测 5 年不良预后的 AUC 为 0.767,最佳截断值为 0.420 时,敏感性为 0.593,特异性为 0.842。基因富集分析显示 BRIP1 基因主要富集于 DNA 复制、同源重组、错配修复和细胞周期等信号转导通路。**结论** BRIP1 在人脑胶质瘤表达上调,与胶质瘤不良预后密切相关。

【关键词】 胶质瘤;乳腺癌易感基因相互作用蛋白 1(BRIP1);预后;生物信息学

【文章编号】 1009-153X(2021)06-0434-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 739.41; Q 786

Expression of BRIP1 in human glioma tissues and its clinical significance based on bioinformatic analysis

WANG Sheng-tao, WANG Xin-zhuang, GAO Ming, HAN Da-yong. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression change of BRCA interacting protein C-terminal helicase 1 (BRIP1) in human glioma tissues and its clinical meanings. **Methods** The chip datasets of GSE4290, GSE50161 and GSE74195 were downloaded from the GEO to analyze the expression of BRIP1 in human glioma tissues. The TCGA database was used to search for the data of BRIP1 expression in clinical samples. Multivariate Cox proportional risk regression model was used to analyze the independent prognostic indicators of glioma patients. ROC curve was used to analyze the relationship of BRIP1 expression and survival prognosis of glioma patients. GSEA was used to predict the molecular pathways related to BRIP1 in the glioma tissues. **Results** The BRIP1 expression level in glioma tissues was significantly increased compared to the normal sample ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that high expression of BRIP1 was an independent risk factor for poor prognosis of glioma patients ($HR=1.056$; 95% CI 1.056~1.480; $P<0.001$). The survival curve analysis showed that the survival time of BRIP1 high expression group was significantly shortened compared to the BRIP1 low expression group ($P<0.001$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of BRIP1 expression level for predicting 1-year poor prognosis of glioma patients was 0.744, the cut-off value was 0.302, the sensitivity was 0.832, and the specificity was 0.528; For predicting 3-year poor prognosis, the AUC was 0.801, the cut-off value was 0.420, the sensitivity was 0.696, and the specificity was 0.809; For predicting 5-year poor prognosis, the AUC was 0.767, the cut-off value was 0.420, the sensitivity was 0.593, and the specificity was 0.842. Gene enrichment analysis showed that the BRIP1 gene was mainly enriched in signal transduction pathways such as DNA replication, homologous recombination, mismatch repair and cell cycle. **Conclusions** BRIP1 is up-regulated in human glioma tissues, which is associated with the poor prognosis of glioma patients.

【Key words】 Gliomas; BRCA interacting protein C-terminal helicase 1 (BRIP1); Prognosis; Bioinformatic analysis

脑胶质瘤的发病率及病死率高,即使采用综合治疗方案(手术辅以放、化疗),5 年生存率仍不足

35%^[1,2]。肿瘤基因的表达模式和特定分子机制是目前的研究热点^[3,4]。研究表明,乳腺癌易感基因相互作用蛋白 1(BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1, BRIP1)基因异常表达与卵巢癌、乳腺癌等恶性肿瘤发生、发展密切相关^[5,6]。本文采用生信分析方法探讨胶质瘤 BRIP1 基因表达情况及其与病人

预后的关系。

1 资料与方法

- 1.1 数据库检索 从GEO数据库GPL570平台选取三个BRIP1基因表达谱芯片(GSE4290、GSE50161和GSE74195),其中GSE4290包括23例正常样本和157例胶质瘤样本,GSE50161包括13例正常样本和34例胶质瘤样本,GSE74195包括5例正常样本和27例胶质瘤样本。
- 1.2 生存预后分析 使用TCGA下载有关胶质瘤BRIP1表达、生存率和临床特征的数据,包含326例低级别胶质瘤(low-grade glioma, LGG)样本和327例高级别胶质瘤(high-grade glioma, HGG)样本的mRNA-seq数据。以胶质瘤BRIP1表达中位值为界限,分成高表达和低表达组,使用R软件Kaplan-Meier法绘制生存曲线,评价BRIP1与胶质瘤病人生存时间的相关性。
- 1.3 胶质瘤病人预后影响因素分析 采用多因素Cox比例回归风险模型分析BRIP1表达水平与胶质瘤病人预后的关系。
- 1.4 BRIP1预测胶质瘤病人生存时间的价值 利用ROC曲线分析BRIP1基因表达水平预测胶质瘤病人生存时间的效能。使用logistic回归和Kaplan-Meier法绘制ROC曲线。
- 1.5 BRIP1基因相关信号通路富集分析 采用GSEA4.0.2软件对BRIP1进行基因富集分析。以胶质瘤BRIP1表达中位值为基准进行分组,进行KEGG功能富集分析,排列数参数设置为1 000,基因组数据库设置为KEGG细胞信号通路,获得BRIP1的主要富集通路。

2 结果

2.1 胶质瘤 BRIP1 的表达情况 从 GEO 数据库 GPL570 平台选取 GSE4290、GSE50161、GSE74195 基

- 因芯片进行分析,结果显示,相对于正常样本,胶质瘤 BRIP1 表达明显上调($P<0.001$;图 1)。
- 2.2 BRIP1 表达水平与胶质瘤病人预后的联系 生存曲线分析显示,相较于 BRIP1 低表达组, BRIP1 高表达组胶质瘤生存期明显缩短($P<0.001$;图 2A)。亚组分析表明,WHO 分级Ⅲ级胶质瘤病人 BRIP1 高表达组生存期较低表达组明显缩短($P<0.001$;图 2C),而在 WHO 分级Ⅱ、Ⅳ级胶质瘤病人中作用不明显($P>0.05$;图 2B、2D)。
- 2.3 胶质瘤病人预后影响因素 单因素 Cox 回归分析结果显示, BRIP1 表达水平($HR=1.564$; 95% CI: 1.397~1.774; $P<0.001$)和病理级别($HR=4.634$; 95% CI: 3.727~5.760; $P<0.001$)与胶质瘤病人预后有关。多因素 Cox 回归分析结果表明, BRIP1 高表达($HR=1.250$; 95% CI: 1.056~1.480; $P<0.001$)是胶质瘤不良预后的独立危险因素。
- 2.4 BRIP1 表达水平对胶质瘤病人预后的预测价值 BRIP1 表达水平预测胶质瘤 1 年不良预后的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.744,最佳截断值为 0.302,敏感性为 0.832,特异性为 0.528;预测 3 年不良预后的 AUC 为 0.801,最佳截断值为 0.420,敏感性为 0.696,特异性为 0.809;预测 5 年不良预后的 AUC 为 0.767,最佳截断值为 0.420 时,敏感性为 0.593,特异性为 0.842(图 3A)。
- 亚组分析显示,WHO 分级Ⅲ级胶质瘤病人, BRIP1 表达水平预测 3 年不良预后的 AUC 为 0.741,最佳截断值为 0.380,敏感性为 0.689,特异性为 0.772;预测 5 年不良预后 AUC 为 0.712,最佳截断值为 0.318,敏感性为 0.675,特异性为 0.783(图 3C)。然而,WHO 分级Ⅱ、Ⅳ级胶质瘤病人 ROC 曲线不规则, $AUC<0.7$ (图 3B、3D)。
- 2.5 胶质瘤 BRIP1 基因富集分析 BRIP1 基因主要富集于 DNA 复制、同源重组、错配修复和细胞周期等信号转导通路。

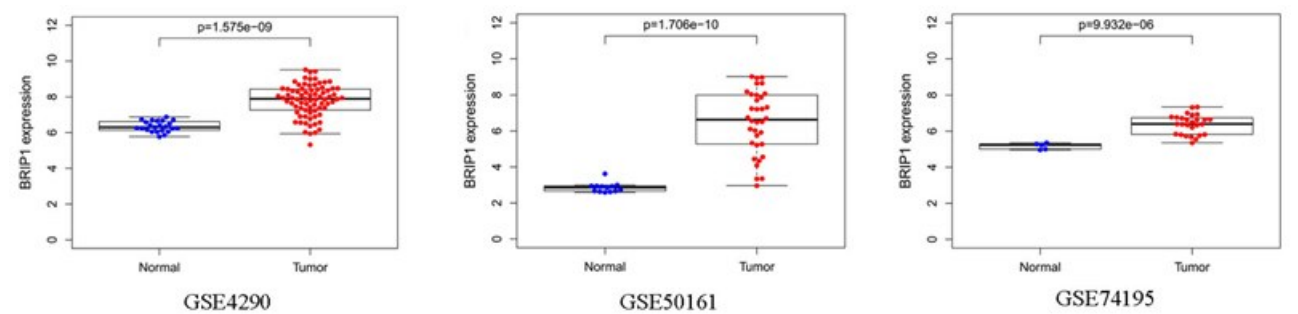


图1 胶质瘤 BRIP1 的表达水平

GEO 数据库下载 GSE4290、GSE50161、GSE74195 芯片分析胶质瘤 BRIP1 的表达水平,显示胶质瘤 BRIP1 表达水平明显高于正常组织

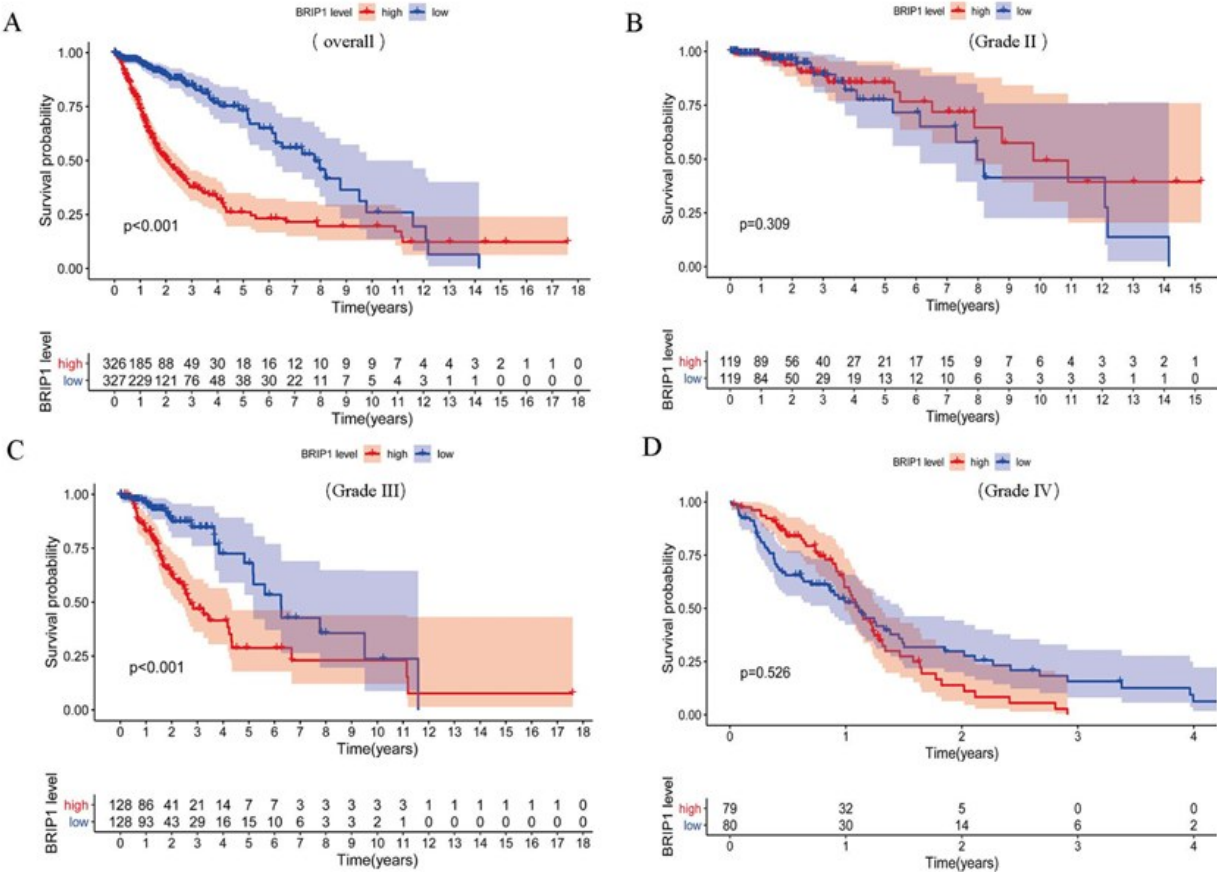


图2 BRIP1表达水平与胶质瘤生存预后关系的生存曲线分析
A. 胶质瘤总体;B. WHO 分级Ⅱ级胶质瘤;C. WHO 分级Ⅲ级胶质瘤;D. WHO 分级Ⅳ级胶质瘤

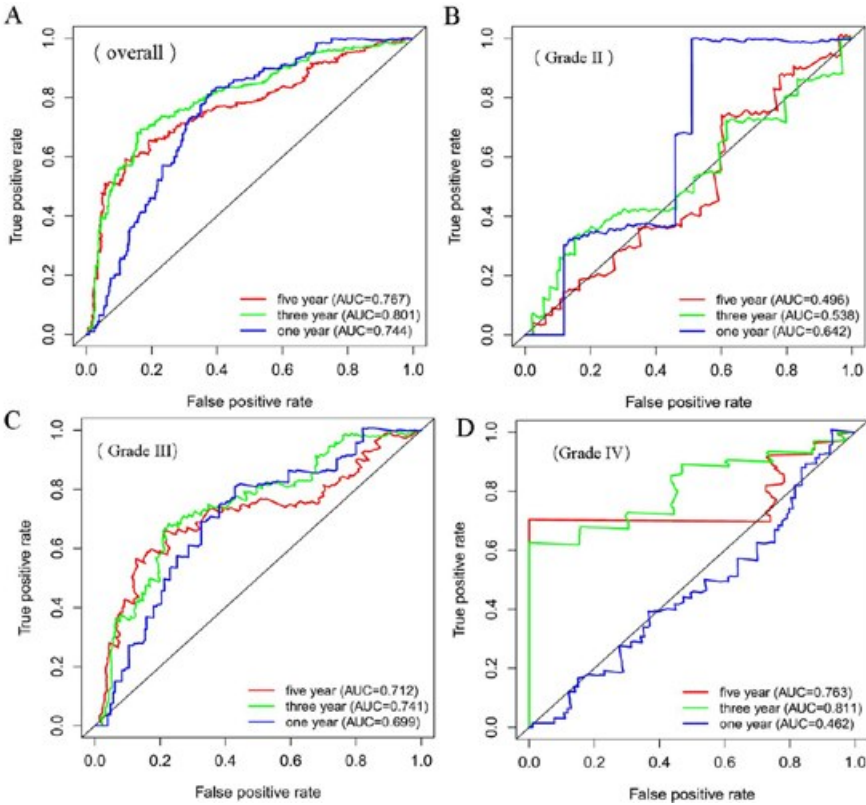


图3 ROC 曲线分析 BRIP1 表达水平与胶质瘤生存预后的关系
A. BRIP1 表达水平与胶质瘤 1 年(蓝线)、3 年(绿线)、5 年(红线)生存预后的关系;B. BRIP1 表达水平与 WHO 分级Ⅱ级胶质瘤生存预后的关系;C. BRIP1 表达水平与 WHO 分级Ⅲ级胶质瘤生存预后的关系;D. BRIP1 表达水平与 WHO 分级Ⅳ级胶质瘤生存预后的关系

3 讨论

BRIP1 具有促进和抑制肿瘤的双重作用。BRIP1 变异可增加罹患乳腺癌和卵巢癌的风险^[5,6]。BRIP1 过表达可通过抑制宫颈癌 Hela 细胞 Rac1 GTP 酶活性,增加子宫颈癌对顺铂治疗的敏感性^[7]。BRIP1 高表达促进肿瘤对 5-氟尿嘧啶耐药,是罹患结直肠癌的危险因素^[8,9]。下调 BRIP1 增加胃癌对氧化铂的敏感性^[10]。但是,BRIP1 在胶质瘤中表达情况尚不清楚。

我们基于生物信息技术分析 BRIP1 基因在胶质瘤中的作用,发现胶质瘤 BRIP1 表达水平较正常组织明显增高;BRIP1 表达水平与胶质瘤总体生存期呈明显负相关;亚组分析结果显示,BRIP1 可作为 WHO 分级Ⅲ级胶质瘤生存预后不良的高危因子,而 BRIP1 与 WHO 分级Ⅱ、Ⅳ级胶质瘤生存预后之间联系不显著。这种差别可能是不同级别肿瘤之间的异质性、不同发展阶段及不同级别肿瘤所处的微环境所导致的。本文 ROC 曲线分析发现 BRIP1 水平对胶质瘤 1、3、5 生存期具有良好的预测价值;利用 GSEA 进行 KEGG 通路富集分析发现,与 BRIP1 相关的基因主要富集在 DNA 复制、同源重组、错配修复和细胞周期等细胞转导途径。

综上所述,本研究通过生物信息学分析发现,胶质瘤 BRIP1 表达水平上调,与胶质瘤病人不良预后密切相关,是胶质瘤生存预后不良的独立危险因素。后期还需要通过体内外实验来验证这些生信分析结果,探讨 BRIP1 表达异常与胶质瘤恶性增殖、侵袭等细胞表型的相关性,为 BRIP1 作为胶质瘤的分子治疗靶点提供更多的临床线索。

【参考文献】

[1] Lapointe S, Perry A, Butowski NA, *et al.* Primary brain

tumours in adults [J]. *Lancet*, 2018, 392(10145): 432-446.

[2] Sturm D, Pfister, SM, Jones DTW, *et al.* Pediatric gliomas: current concepts on diagnosis, biology, and clinical management [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(21): 2370-2377.

[3] 张志银,李 泽,李 华,等. ERH 在人脑胶质瘤中的表达及其与病人预后的关系[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(11): 753-755.

[4] 徐敬轩,杨 岩,张 勳,等. 环状 RNA circ-0014359 在胶质瘤组织中的表达及意义[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25(10): 680-682.

[5] Moyer CL, Ivanovich J, Gillespie JL, *et al.* Rare BRIP1 missense alleles confer risk for ovarian and breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(4): 857-867.

[6] Kurian AW, Ward KC, Howlader N, *et al.* Genetic testing and results in a population-based cohort of breast cancer patients and ovarian cancer patients [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15): 1305-1315.

[7] Liu Y, Li H, Zhang R, *et al.* Overexpression of the BRIP1 ameliorates chemosensitivity to cisplatin by inhibiting Rac1 GTPase activity in cervical carcinoma HeLa cells [J]. *Gene*, 2016, 578(1): 85-91.

[8] Zhunussova G, Afonin G, Abdikerim S, *et al.* Mutation spectrum of cancer-associated genes in patients with early onset of colorectal cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 673.

[9] Nakanishi R, Kitao H, Fujinaka Y, *et al.* FANCJ expression predicts the response to 5-fluorouracil-based chemotherapy in MLH1-proficient colorectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(11): 3627-3635.

[10] Mori R, Yoshida K, Tanahashi T, *et al.* Decreased FANCJ caused by 5FU contributes to the increased sensitivity to oxaliplatin in gastric cancer cells [J]. *Gastric Cancer*, 2013, 16(3): 345-354.

(2020-10-15 收稿, 2021-02-22 修回)

消 息

撤稿声明

本刊 2021 年第 5 期刊登的论著《胶质瘤组织 CFL1 表达水平与胶质瘤病人术后放疗效果的关系》(中国临床神经外科杂志, 2021, 26(5): 340-342), 应作者要求, 对此文章进行撤稿处理!

《中国临床神经外科杂志》编辑部
2021 年 6 月 15 日