

爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 靶蛋白在肝细胞癌的表达及临床预后的意义

安韶光¹ 马俊杰¹ 张浩轩^{2,3} 陆进^{2,3*}

(1.蚌埠医学院临床医学院 2020 级; 2.数字医学与智慧健康安徽省重点实验室; 3.人体解剖学教研室,安徽 蚌埠 233030)

[摘要] **目的** 分析爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 靶蛋白(TPX2)在肝细胞癌(HCC)的表达及其临床预后的意义。**方法** 首先,分别利用 UALCAN、K-M Plot 以及 HPA 数据库分析 TPX2 在 HCC 的表达水平、生存预后及其相关性;再次,利用 TIMER、GEPIA 和 SangerBox 数据库分析 TPX2 的免疫细胞浸润以及与 TP53 突变相关性和突变景观图;最后,通过 HCCDB 数据库分析在 HCC 中 TPX2 的共表达基因及其预后价值,并对共表达基因进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析。**结果** TPX2 在 HCC 高表达且不利于患者的总体生存(OS)、疾病特异性生存(DSS)、无进展生存(PFS)和无复发生存(RFS);同时,TPX2 在 HCC 组织与肿瘤细胞纯度和多种免疫细胞(B 细胞、CD4⁺T 以及 CD8⁺T 等)显著相关;并且,TPX2 在 HCC 中的表达水平与 TP53 突变显著相关。TPX2 对 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年 OS 预后诊断的受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分别是 0.73, 95% CI (0.669~0.79)、0.668, 95% CI (0.604~0.732) 和 0.654, 95% CI (0.574~0.734)。TPX2 的共表达基因在 HCC 均不利于患者的 OS;其 GO 功能主要富集在有丝分裂与核分裂、微管细胞骨架以及微管运动等,KEGG 主要富集在细胞周期、卵母细胞减数分裂以及 p53 信号等通路上,且对 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年 OS 预后诊断的 ROC 曲线下面积 AUC 分别是 0.801, 95% CI (0.745~0.856)、0.725, 95% CI (0.667~0.786) 和 0.711, 95% CI (0.635~0.788)。**结论** TPX2 与 HCC 的发生密切相关,不利于 HCC 患者的生存预后,可作为 HCC 诊断与预后的生物标志物。

[关键词] 爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 靶蛋白;无病生存;肝细胞癌;生物信息学;数据库分析

[中图分类号] R365 **[文献标志码]** A **[DOI]** 10.16098/j.issn.0529-1356.2023.04.009

Expression and prognostic significance of targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2 in hepatocellular carcinoma

AN Shao-guang¹, MA Jun-jie¹, ZANG Hao-xuan^{2,3}, LU Jin^{2,3*}

(1. Grade 2020 of Clinical Medical College; 2. Anhui Key Laboratory of Computational Medicine and Intelligent Health; 3. Department of Human Anatomy, Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233030, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the expression of targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2(TPX2) in hepatocellular carcinoma (HCC) and its clinical prognostic significance. **Methods** First, the expression levels, survival prognosis and correlation of TPX2 in HCC were analyzed using UALCAN, K-PLOT and HPA databases. Secondly, the TIMER, GEPIA, and SangerBox databases were used to analyze the immune cell infiltration of TPX2, its correlation with TP53 mutation, and the mutation landscape map. Finally, the co-expressed genes of TPX2 in HCC and their prognostic value were analyzed by HCCDB database, and the co-expressed genes were analyzed by Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome (KEGG) were analyzed by the HCCDB database. **Results** TPX2 was highly expressed in HCC and was not conducive to overall survival(OS), disease-specific survival(DSS), progression-free survival(PFS), and recurrence free survival(RFS) of HCC patients; and its presence in HCC was significantly correlated with tumor cell purity and multiple immune cells (B cells, CD4⁺T, and CD8⁺T, etc.); Furthermore, the expression level of TPX2 in HCC was significantly correlated with TP53 mutation. The area under curve(AUC) under receiver operating characteristic (ROC) curve of TPX2 for the 1-year, 3-year and 5-year OS prognostic diagnosis in HCC patients was 0.73, 95% CI (0.669-0.79), 0.668, 95% CI (0.604-0.732) and 0.654, 95% CI (0.574-0.734), respectively. Co-expressed genes of TPX2 were not conducive to OS of patient; its GO function was mainly enriched in mitosis and nuclear division,

[收稿日期] 2022-05-25 **[修回日期]** 2022-08-11

[基金项目] 国家级大学生创新创业训练计划项目(202210367042);安徽省教育厅自然科学研究重点项目(KJ2019A0338)

[作者简介] 安韶光(2003—),男(汉族),河南省许昌市人,在读本科生。

* 通讯作者(To whom correspondence should be addressed)

E-mail:0100197@bbmc.edu.cn Tel:(0552)3175286

microtubule cytoskeleton, and KEGG was mainly enriched in cell cycle, oocyte meiosis and p53 signaling pathways, and AUC of the 1-year, 3-year and 5-year OS prognostic for HCC patients was 0.801, 95% CI (0.745-0.856), 0.725, 95% CI (0.667-0.786) and 0.711, 95% CI (0.635~0.788). **Conclusion** TPX2 is closely related to the occurrence of HCC, which is not conducive to the survival and prognosis of HCC patients, and can be served as a biomarker for the diagnosis and prognosis of HCC.

[**Key words**] Targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2; Disease-free survival; Hepatocellular carcinoma; Bioinformatics; Database analysis

爪蟾驱动蛋白样蛋白 2 靶蛋白(targeting protein for xenopus kinesin-like protein 2, TPX2), 最早发现于非洲爪蟾卵中, 是一种与细胞核增殖微管密切相关的蛋白, 具有促进染色质微管成核, 调控纺锤体形成的功能^[1]。TPX2 可调控 Aurora 激酶 A (aurora kinase A, AURKA), 将 AURKA 锚定于有丝分裂纺锤体微管^[2]。有研究表明, TPX2 在多种疾病(包括宫颈癌、结直肠癌和胃癌等)中高表达, 且影响患者预后^[3,4]。然而, 目前尚没有学者对 TPX2 在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)发生发展中的作用机制进行深入研究。

目前, 虽然全世界的研究者对 HCC 进行了广泛且深入地研究, 但仍不清楚其发病机制。然而, 探讨癌基因与 HCC 发病之间的相关性却具有重要的临床意义^[5,6]。因此, 本研究旨在通过生物信息学方法, 分析 TPX2 在 HCC 中的表达及其对患者生存预后的影响和临床意义, 并找出 TPX2 与 HCC 发生的相关证据。为深入研究 HCC 的发生机制提供线索与方向, 以期 TPX2 能成为新的针对 HCC 患者的生物学标志物和治疗靶点。

材料和方法

1. 材料来源

研究所涉及到的数据库均是以 TCGA 数据库相关数据为基础研发的, 为网络在线共享可用数据库, 数据库具体信息如下(表 1)。

2. 数据库分析方法

2.1 UALCAN、K-M Plot、GEPIA 与 SangerBox 数

表 1 数据库信息

Table 1 Database information

序号 number	数据库 名称 database name	网址(Website)
1	SangerBox	http://vip.sangerbox.com/home.html
2	GEPIA	http://gepia.cancer-pku.cn/detail.php
3	K-M Plot	http://kmplot.com/analysis/
4	UALCAN	http://ualcan.path.uab.edu/index.html
5	HPA	https://www.proteinatlas.org/
6	TIMER	https://cistrome.shinyapps.io/timer/
7	ACLBI	https://www.aclbi.com/static/index.html#/
8	HCCDB	http://lifeome.net/database/hccdb/search.html

据库: 首先, 通过 UALCAN 与 K-M Plot 数据库分析 TPX2 在 HCC 组织的表达水平与生存预后。其次, 利用 GEPIA 数据库进行 TPX2 与 TP53 在 HCC 组织的相关性分析。再次, 利用 SangerBox 在线数据库分析 TPX2 在 HCC 组织的突变景观图。最后, 利用 UALCAN 数据库分析 TPX2 在 HCC 组织的表达水平与 TP53 突变之间的相关性。

2.2 HPA 与 TIMER 数据库: 通过 HPA 数据库分析 TPX2 在 HCC 组织的蛋白表达水平; 利用 TIMER 数据库分析 TPX2 在 HCC 组织中肿瘤细胞纯度和各类免疫细胞表达的相关性, 并进行生存预后分析验证。

2.3 ACLBI 数据库: 利用 ACLBI 数据库分析 TPX2 在 HCC 组织的表达水平以及对患者生存预后的风险评估, 并通过生存比例风险以及受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积(area under curve, AUC) 判断预后诊断价值。

2.4 TPX2 共表达基因分析: 通过 HCCDB 数据库分析 TPX2 在 HCC 中的共表达基因, 并利用 SangerBox 和 ACLBI 数据库分析其预后价值以及基因本体论(Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 通路富集。

结 果

1. TPX2 在 HCC 的表达与预后

利用 UALCAN 分析来源于癌基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) 与临床蛋白质组肿瘤分析联合会(Clinical Proteomic Tumor Analysis Consortium, CPTAC) 的 HCC 样本数据, 结果显示, TPX2 在 HCC 组织高表达(图 1A, 1B), 且在不同分期(stage) 和分级(grade) 均高表达(图 1C, 1D)。而 K-M Plot 分析结果显示, 高表达的 TPX2 不利于 HCC 患者的无复发生存(recurrence free survival, RFS)、总体生存(overall survival, OS)、无进展生存(progression-free survival, PFS) 以及疾病特异性生存(disease-specific survival, DSS)(图 2A~2D)。HPA 数据库免疫组织化学染色, 观察切片结果显示, TPX2 蛋白主要在 HCC 组织细胞质中表达, 呈棕褐色颗粒(图 3)。

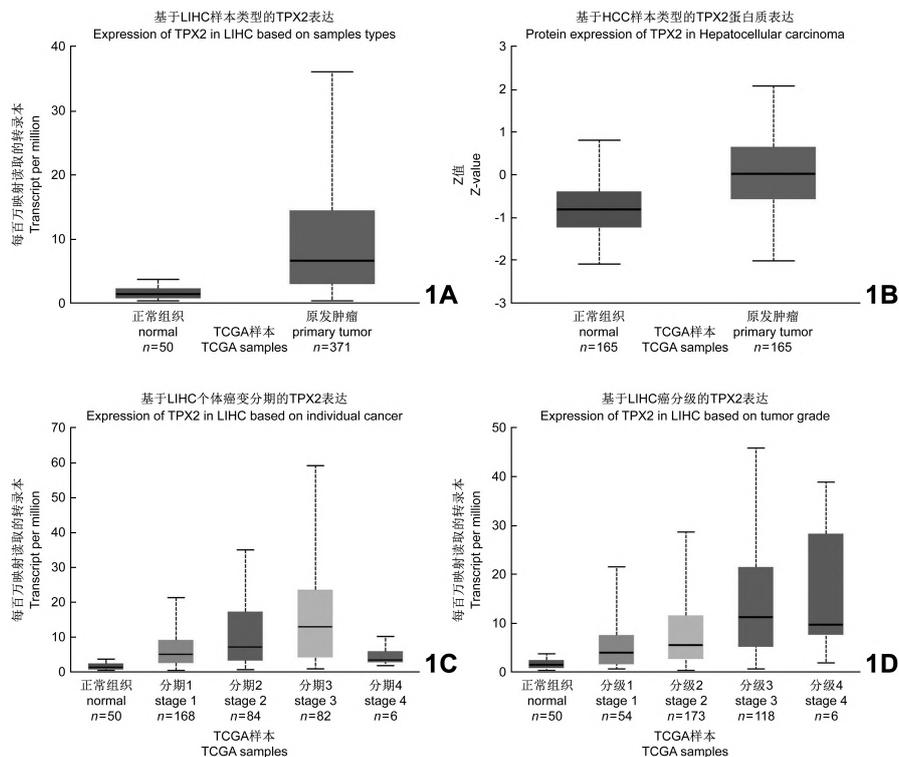


图1 TPX2在HCC中的表达
A. TPX2 mRNA; B. TPX2 蛋白表达; C. 分期; D. 分级

Fig.1 Expression of TPX2 in HCC
A, TPX2 mRNA; B, TPX2 protein expression; C, Stage; D, Grade

表2 高突变负荷基因

Table 2 High mutation load genes

基因 (genes)	英文全称 (full English name)	简称 abbreviation
肿瘤蛋白 p53	tumor protein p53	TP53
钙黏蛋白相关蛋白	cadherin-associated protein beta 1	CTNNB1
白蛋白	albumin	ALB
低密度脂蛋白受体相关蛋白 1B	low density lipoprotein receptor-related protein 1B	LRP1B
转录共抑制子 1	transcriptional corepressor 1	RB1 RB
蛋白激酶锚定蛋白	neurobeachin	NBEA
唐氏综合征细胞黏附分子 1	down syndrome cell adhesion molecule like 1	DSCAML1
白细胞介素 6 细胞因子家族信号转导子	interleukin 6 cytokine family signal transducer	IL6ST
丝聚蛋白 2	filaggrin 2	FLG2
含有 AKAP 结构域的鞘氨醇激酶 1 相互作用蛋白	sphingosine Kinase 1 interactor, AKAP domain containing	SPHKAP
含有 HECT, C2 和 WW 结构域的 E3 泛素蛋白连接酶 2	HECT, C2 and WW domain containing E3 ubiquitin protein ligase 2	HECW2
Disco 相互作用蛋白 2 同源物 C	disco interacting protein 2 homolog C	DIP2C
谷氨酸富集蛋白 3	glutamate rich 3	ERICH3
整合素亚基 α D	integrin alpha D	ITGAD
表皮生长因子受体	epidermal growth factor receptor	EGFR
含血小板反应蛋白 1 型基序的 ADAM 金属肽酶 2	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif 2	ADAMTS2
Rho GTP 酶激活蛋白 22	Rho GTPase activating protein 22	ARHGAP22
黏附 G 蛋白耦联受体 B1	adhesion G protein-coupled receptor B1	ADGRB1
Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 12	Rho guanine nucleotide exchange factor 12	ARHGEF12
钙电压门控通道亚基 α1H	calcium voltage-gated channel subunit alpha1 H	CACNA1H

2. TPX2 免疫相关性分析

TIMER 分析结果发现, TPX2 在 HCC 组织与肿瘤细胞纯度 (purity) 显著正相关 ($Cor = 0.173, P = 1.23e^{-03}$), 且 TPX2 高表达不利于 HCC 患者 OS ($P=0$) (图 4A); 此外, TPX2 与各类免疫细胞 (B 细胞、 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状

细胞) 显著正相关 ($P < 0.05$), 其中与 B 细胞相关性最强 (图 4B)。

3. TPX2 与 TP53 相关性分析

SangerBox 分析结果显示, TPX2 在 HCC 组织突变景观图中最相关的突变基因是 TP53 (40.6%), 其次是 CTNNB1 (34.3%)、ALB (15.1%) 以及 LRPB

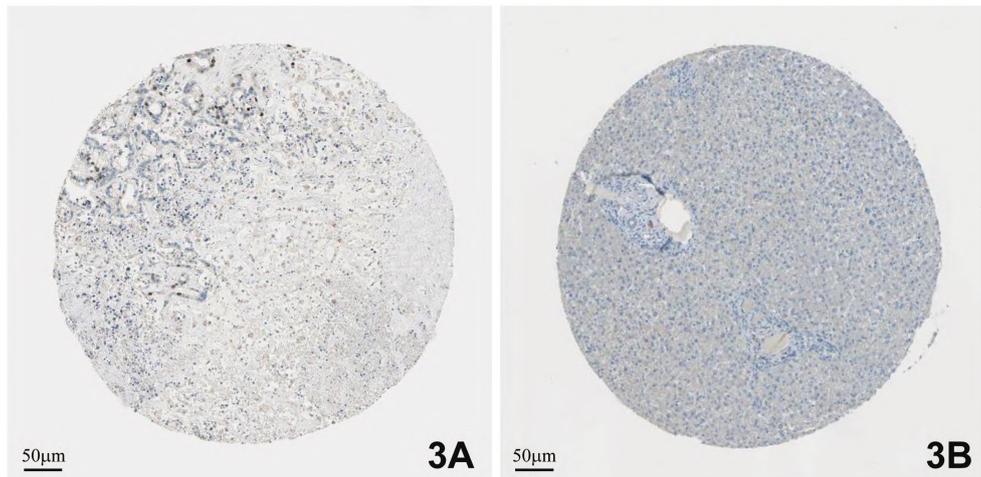
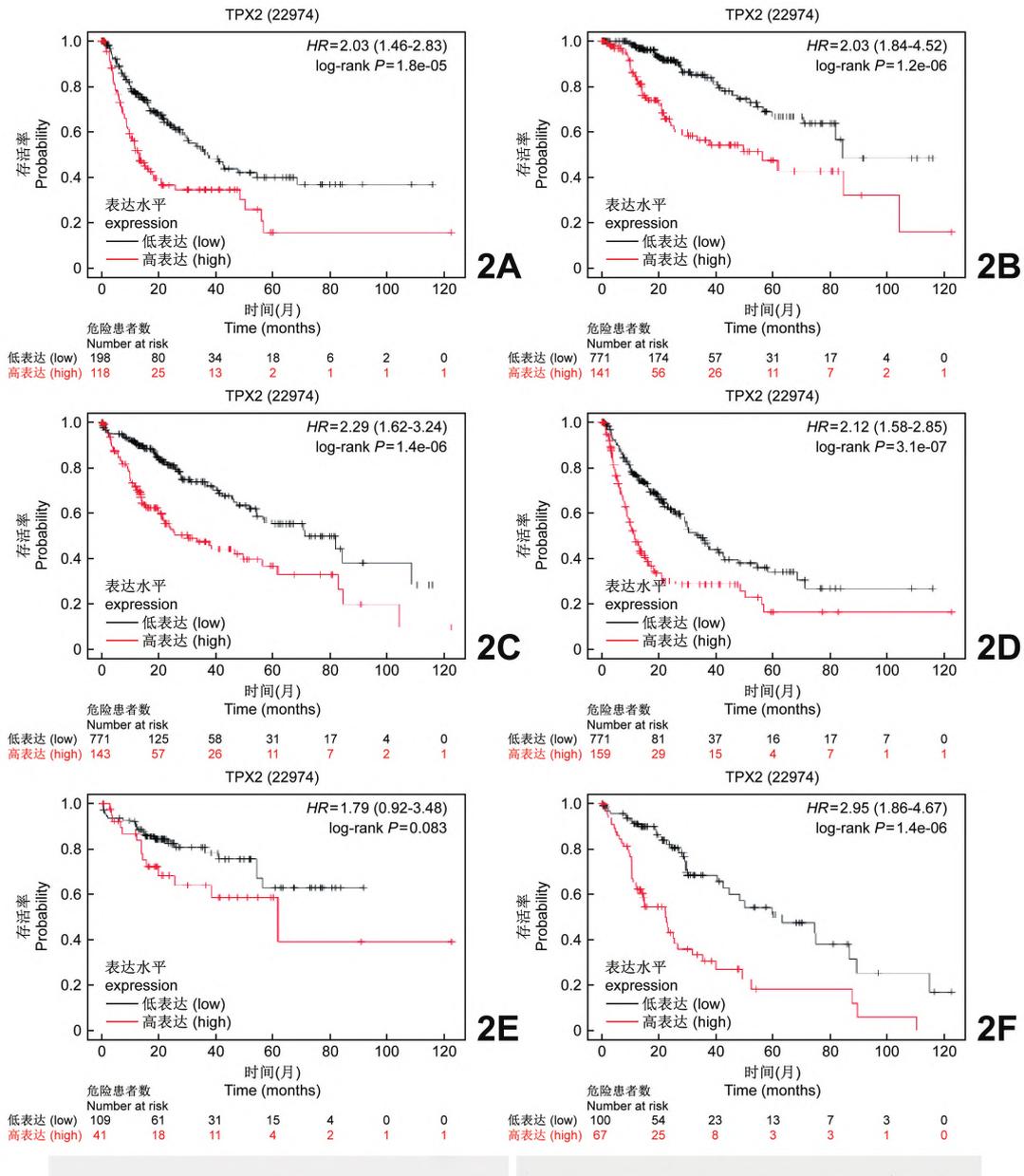


图 2 TPX2 与 HCC 患者生存预后关系

图 3 免疫组织化学检测 TPX2 蛋白在正常对照组织和肝细胞癌组织中的表达情况 标尺示 50 μm

A. HCC 组织 TPX2 表达; B. 正常肝组织 TPX2 表达

Fig.2 Relationship between TPX2 and survival and prognosis of HCC patients A, RFS; B, DSS; C, OS; D, PFS

Fig.3 Expression of TPX2 protein in normal control and hepatocellular carcinoma tissues detected by immunohistochemistry Bar=50 μm

A, Expression of TPX2 in hepatocellular carcinoma; B, Expression of TPX2 in normal liver tissues

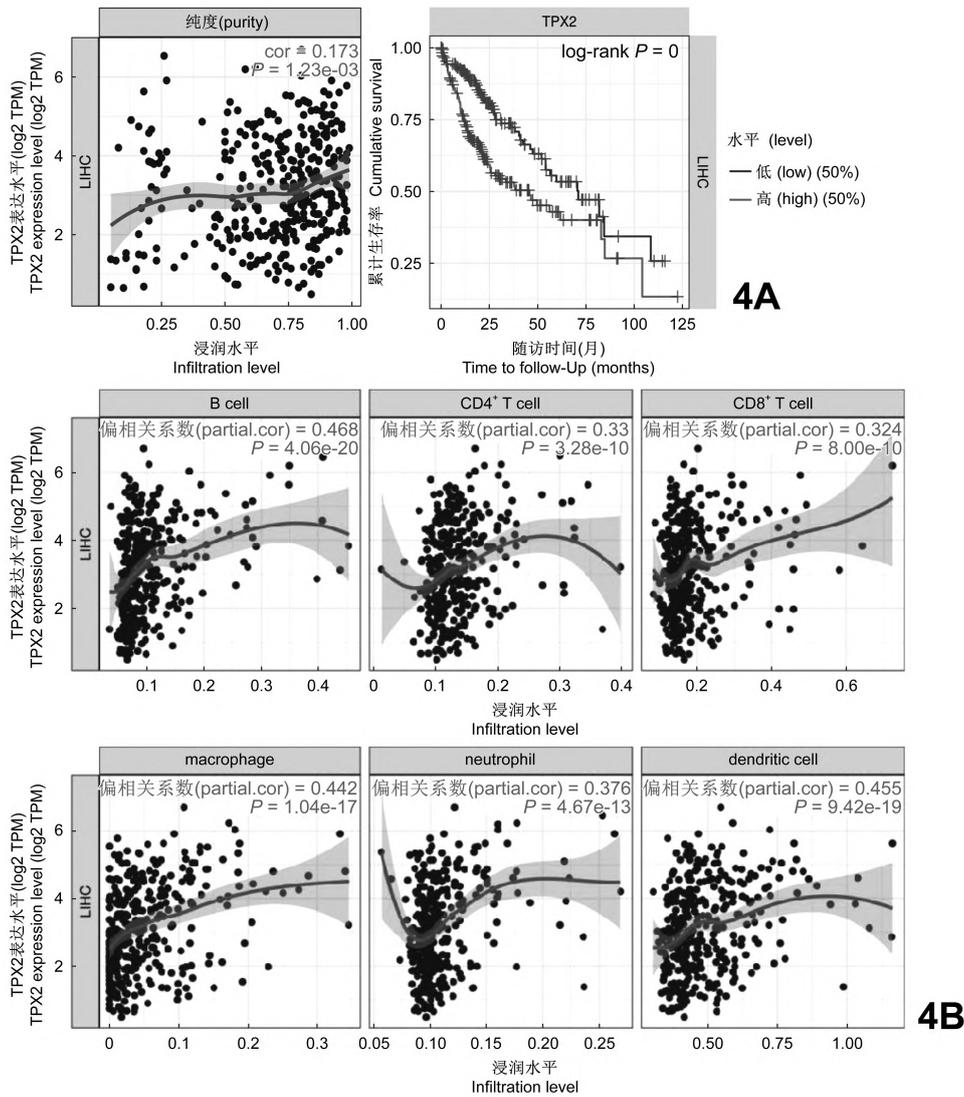


图4 TPX2与免疫细胞的相关性
A. 肿瘤细胞纯度(左)与生存预后(右); B. 各类免疫细胞浸润水平

Fig.4 Correlation analysis between TPX2 and immune cells

A, Tumor cell purity (left) and survival prognosis (right); B, Infiltration levels of various immune cells

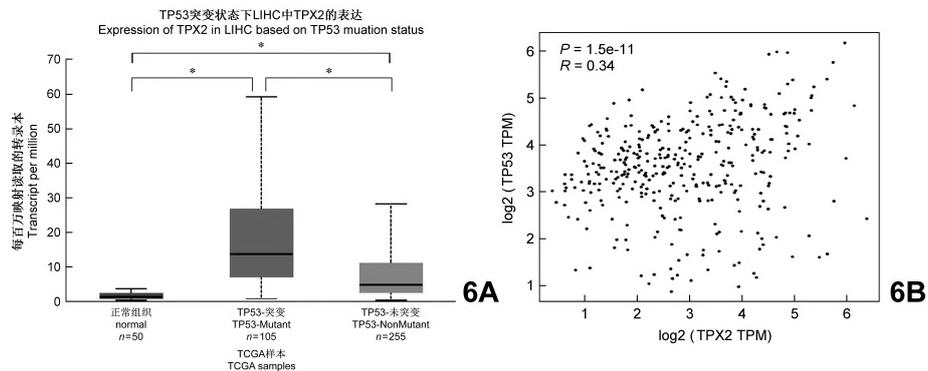


图6 TPX2与TP53相关性分析

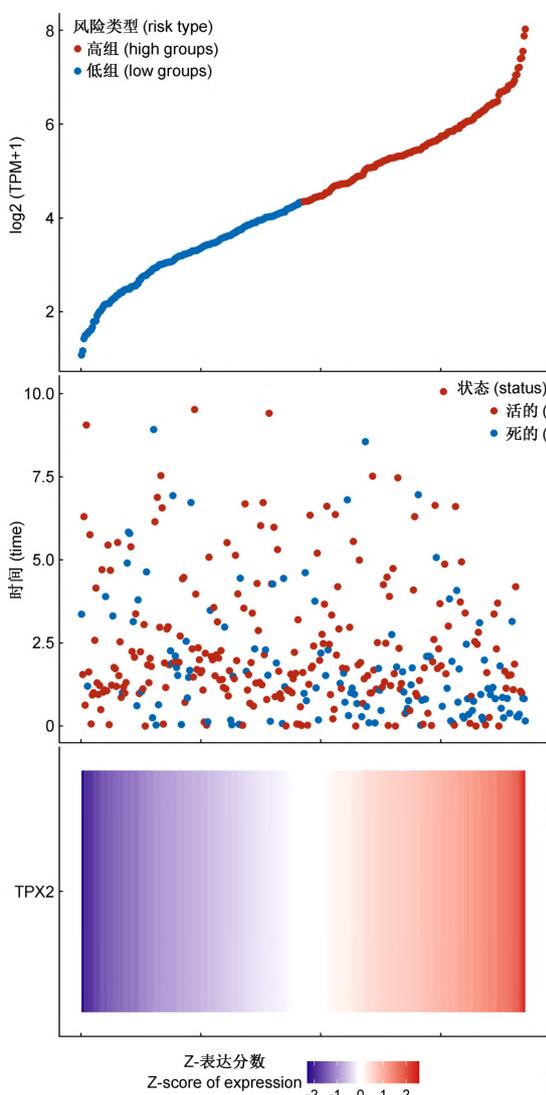
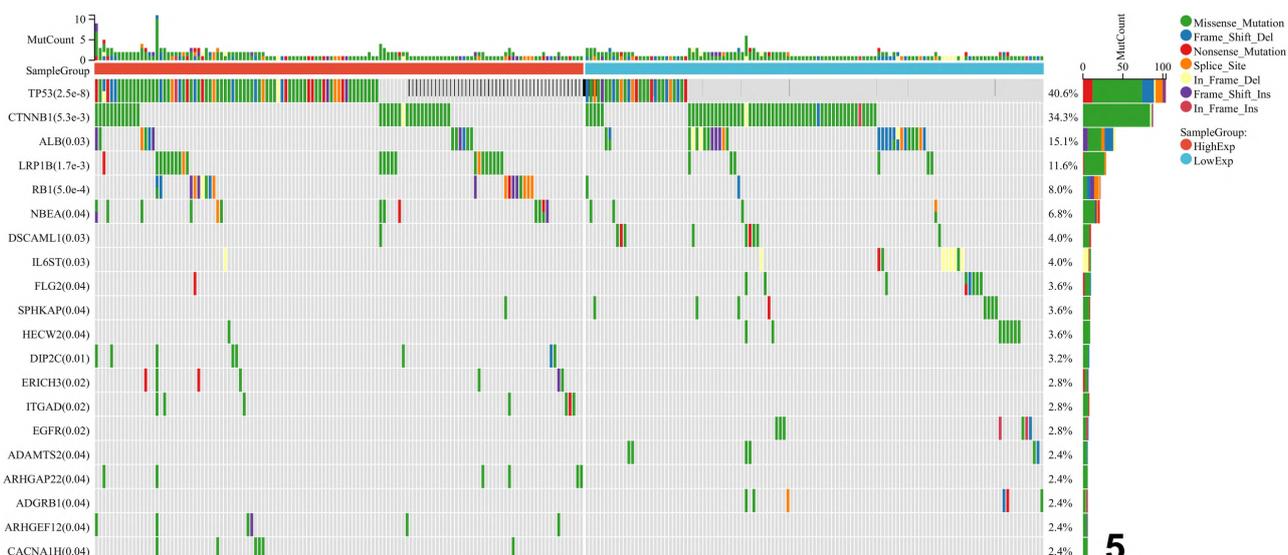
A. TPX2表达与TP53突变相关性, $P < 0.05$; B. TPX2与TP53相关性

Fig.6 Correlation analysis between TPX2 and TP53

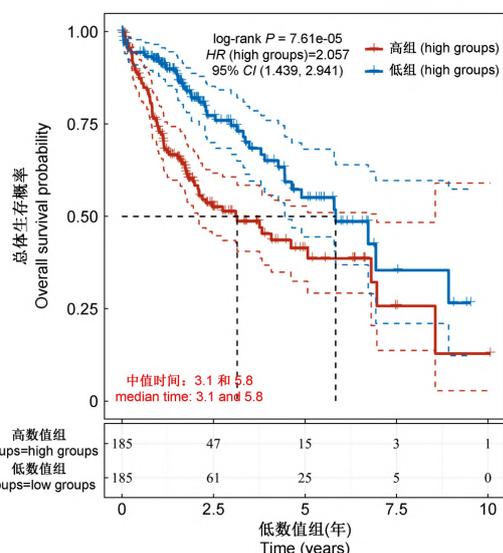
A, The correlation between TPX2 expression and TP53 mutation, $P < 0.05$; B, TPX2 and TP53 correlation

(11.6%)等(图5),基因名称注释见表2;而UALCAN与GEPIA分析结果显示,TPX2与TP53在

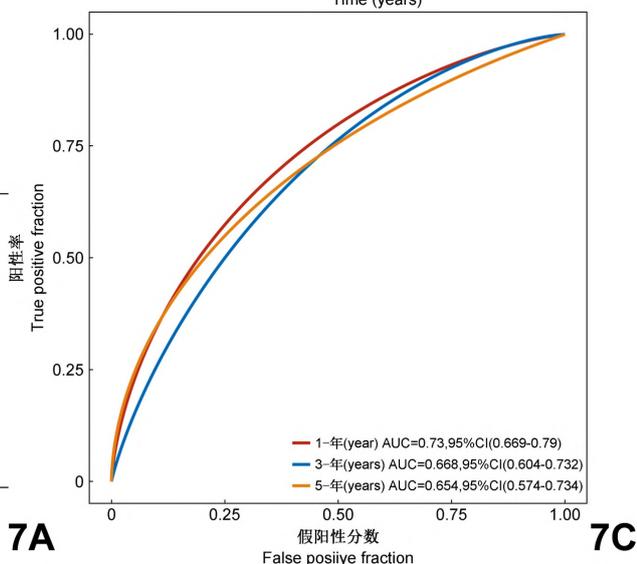
HCC中显著正相关($P < 0.05$),且TPX2在TP53突变组较未突变组显著高表达($P < 0.05$,图6)。



7A



7B



7C

图5 TPX2 在 HCC 中的突变景观图

图7 TPX2 对 HCC 患者预后诊断价值

A. TPX2 的风险评分、生存状态、表达;B. TPX2 的 KM 生存曲线分布;C. ROC 曲线 AUC

Fig.5 Mutation landscape of TPX2 in HCC

Fig.7 The value of TPX2 in the prognosis and diagnosis of HCC patients

A, Risk score, survival status, expression of TPX2;B, KM survival curve distribution of TPX2;C, ROC curve AUC

表3 TPX2在HCC中共表达基因
Table 3 TPX2 co-expressed gene in HCC

基因 (genes)	英文全称 (full English name)	缩写 (abbreviation)
驱动蛋白家族成员 2C	kinesin family member 2C	KIF2C
驱动蛋白超家族成员 4A	kinesin family member 4A	KIF4A
Holliday 接头识别蛋白	Holliday junction recognition protein	HJURP
细胞周期蛋白 B2	cyclin B2	CCNB2
细胞分裂周期相关蛋白 5	cell division cycle-associated 5	CDCA5
着丝粒蛋白 A	centromere protein A	CENPA
DNA 拓扑异构酶 II α	DNA topoisomerase II alpha	TOP2A
驱动蛋白家族成员 18B	kinesin family member 18B	KIF18B
GINS 复合体亚基 1	GINS complex subunit 1	GINS1
驱动蛋白家族成员 11	kinesin family member 11	KIF11
细胞周期蛋白依赖性激酶 1	cyclin-dependent kinase 1	CDK1
BUB1 有丝分裂检查点丝氨酸/苏氨酸激酶	BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase	BUB1
DLG 相关蛋白 5	DLG associated protein 5	DLGAP5
驱动蛋白家族成员 20A	kinesin family member 20A	KIF20A
驱动蛋白家族成员 23	kinesin family member 23	KIF23
BUB1 有丝分裂检查点丝氨酸/苏氨酸激酶 B	BUB1 mitotic checkpoint serine/threonine kinase B	BUB1B
胞质分裂蛋白调节因子 1	protein regulator of cytokinesis 1	PRC1
苯肌动蛋白结合蛋白	anillin actin binding protein	ANLN
泛素结合酶 E2C	ubiquitin-conjugating enzyme E2C	UBE2C

4. TPX2 对 HCC 患者预后诊断价值

通过 ACLBI 数据库分析 TPX2 基因对 HCC 患者预后诊断价值发现,随着 TPX2 表达的增高,其患者预后不良风险增加(图 7A),不利于 HCC 患者 OS(图 7B);TPX2 对 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年 OS 预后诊断的 ROC 曲线下面积 AUC 分别是 0.73, 95% CI(0.669~0.79)、0.668, 95% CI(0.604~0.732) 和 0.654, 95% CI(0.574~0.734)(图 7C)。

5. TPX2 共表达基因分析

HCCDB 数据库分析结果显示,在 HCC 中与 TPX2 共表达的 19 个基因分别是 KIF11、KIF18B、CDK1、KIF4A、ANLN、CENPA、DLGAP5、KIF2C、BUB1、HJURP、PRC1、BUB1B、TOP2A、KIF23、KIF20A、CDCA5、CCNB2、UBE2C 以及 GINS1(表 3)(图 8A),且相关系数均>0.8(图 8B)。

通过 SangerBox 对 TPX2 及其共表达基因进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,结果显示,TPX2 与其共表达基因的生物过程(biological process, BP)主要包括有丝分裂与核分裂、细胞器裂变和姐妹染色单体分离等;细胞构成(cellular component, CC)主要包括染色体中心区、微管细胞骨架以及超分子复合物等;分子功能(molecular function, MF)主要包括微管结合、微管运动以及腺苷酸结合等;KEGG 主要富集在细胞周期、孕酮介导的卵母细胞成熟、卵母细胞减数分裂以及 p53 信号等通路上(图 9)。

通过 ACLBI 数据库分析 TPX2 及其共表达基因对 HCC 患者预后的风险发现,TPX2 在 HCC 组织中单因素生存分析结果显示,均显著不利于 HCC 患者 OS(图 10A);而多因素生存分析发现,仅 TPX2 和

KIF2C、CENPA、KIF20A、CCNB2 以及 TOP2A 是影响 HCC 患者 OS 的独立因素(图 10B);利用独立影响 HCC 患者预后的基因构建风险列线图,结果显示,其高表达增加 HCC 患者预后风险,其 C-index 为 0.714(0.664~1.000)($P<0.001$,图 10C),校准曲线与实际情况吻合度高(图 10D)。

此外,通过 TPX2 与其共表达基因构建预后诊断 LASSO 回归模型(图 11A),结果显示,共纳入 12 个基因入模型(图 11B),其高表达不利于 HCC 患者 OS($P<0.05$),且该模型对 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年 OS 预后诊断的 ROC 曲线下面积 AUC 均大于 0.7,分别是 0.801, 95% CI(0.745~0.856)、0.725, 95% CI(0.667~0.786) 和 0.711, 95% CI(0.635~0.788)(图 11C)。

讨 论

HCC 是由多种致病因素和遗传因素协同作用导致的消化系统恶性肿瘤^[7,8],其中致病癌基因在其发生发展过程中发挥着重要作用。然而,目前对 HCC 相关癌基因的研究还不够深入,又缺乏相应的靶向治疗药物,从而难以准确判断患者生存预后。因此,迫切需要寻找判断患者生存预后的潜在生物标记物。

TPX2 位于细胞核染色体 20q11.21,与细胞周期密切相关,其表达可见于细胞 G₁ 向 S 期过渡时期,而消失于细胞质分裂期。TPX2 可通过其羧基末端结构域介导细胞着丝粒处微管组装,并受 Ran-GFP 调控,在有丝分裂早期被释放,进而与 AURKA 激酶协同,促进纺锤体装配的起始^[9,10],并通过促进

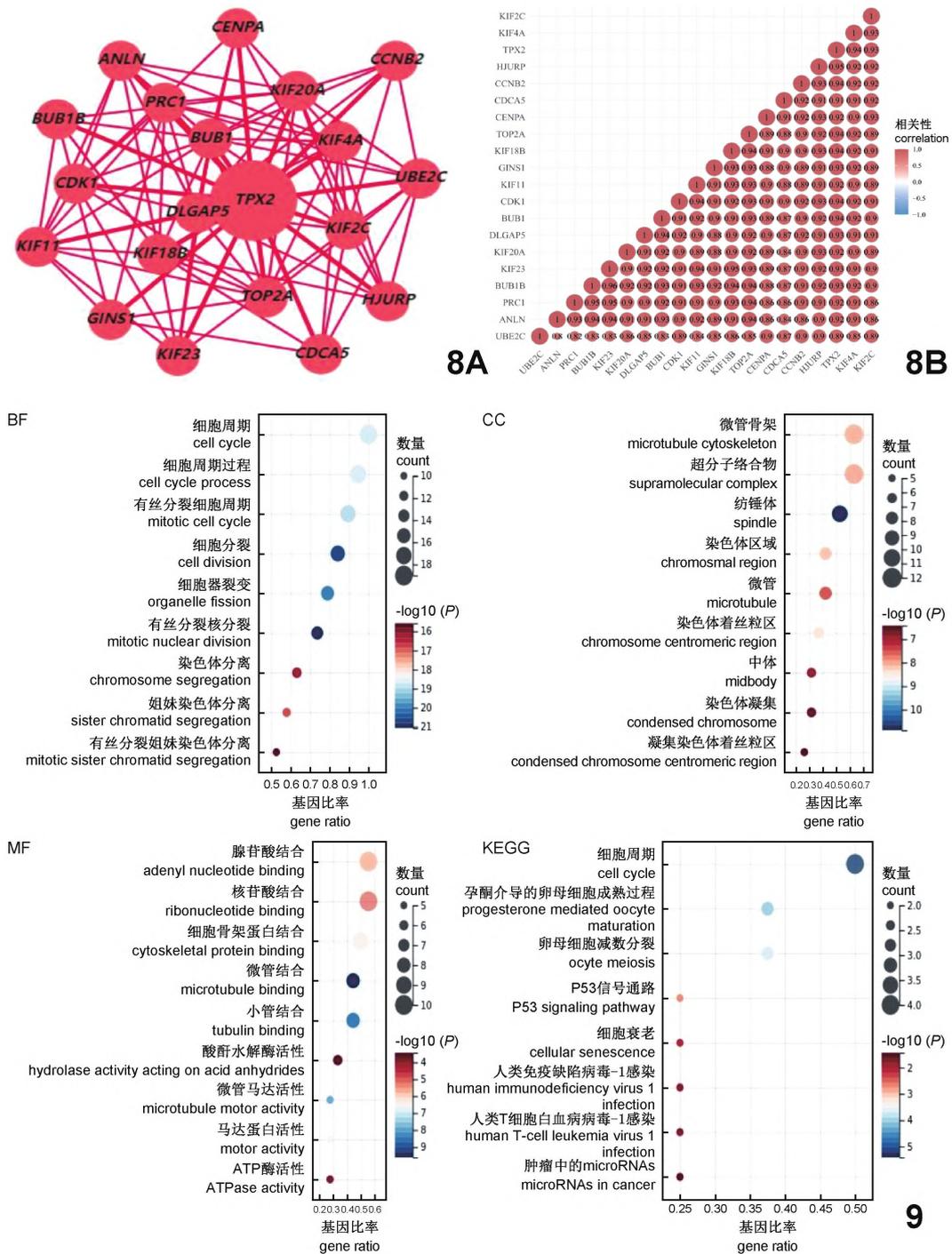


图 8 TPX2 在 HCC 中共表达基因

A. TPX2 共表达基因网络图; B. 共表达基因的相关性图

图 9 TPX2 与其共表达基因的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

Fig.8 TPX2 co-expressed genes in HCC

A, TPX2 co-expressed gene network diagram; B, Correlation map of co-expressed genes

Fig.9 GO function and KEGG pathway enrichment analysis of TPX2 and its co-expressed genes

AURKA 在“Thr-288”自磷酸化从而激活 AURKA,并保护该残基免于去磷酸化。据报道,TPX2 在恶性肿瘤组织中表达异常,且由于 TPX2 中心体异常扩增,常导致 DNA 异倍体以及多倍体形成,造成肿瘤细胞大量增殖与恶化,并影响细胞周期与细胞凋亡^[11]。因此,TPX2 的异常表达对预测恶性肿瘤的发生发展、复发与转移具有重要的价值。

研究发现,TPX2 及其共表达基因在 HCC 组织均高表达,是患者预后的风险因素,不利于患者的 OS。此外,TPX2 与其共表达基因的 GO 功能和 KEGG 通路富集情况较一致。有学者通过对 43 例神经母细胞瘤 (neuroblastoma, NB) 进行研究发现,TPX2 可正调节 NB 细胞增殖和细胞周期,并通过增强细胞凋亡的抵抗力促进细胞存活,从而不利于 NB

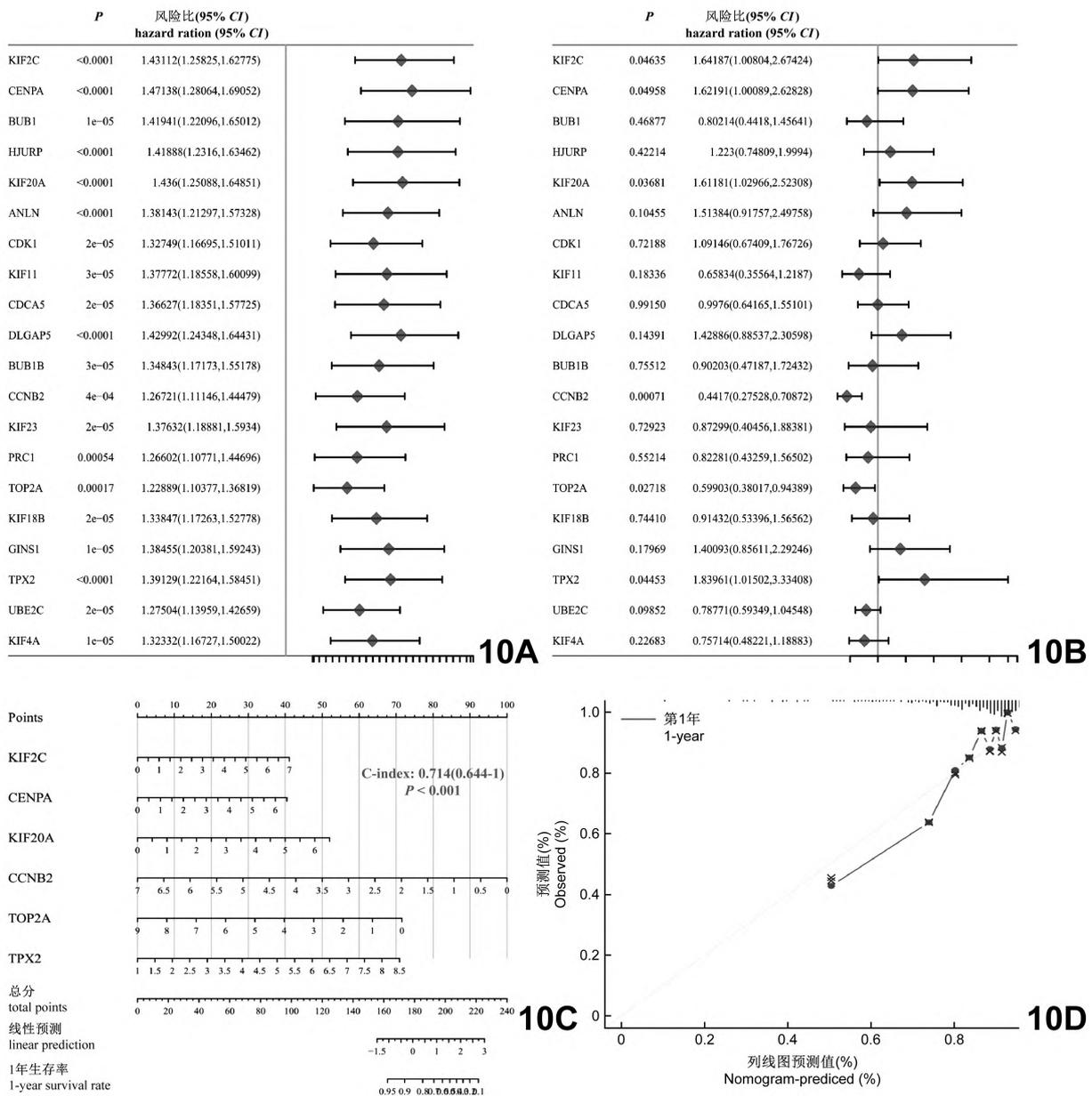


图10 TPX2及其共表达基因对HCC患者预后风险评估
 A. 单因素生存分析森林图; B. 多因素生存分析森林图; C. 风险列线图; D. 列线图校准曲线
 Fig.10 TPX2 and its co-expressed genes in prognostic risk assessment of HCC patients

A, Forest plot of univariate survival analysis; B, Multivariate survival analysis forest plot; C, Risk nomogram; D, Nomogram calibration curve

患者的OS^[12];而且,研究认为,TPX2在NB发生发展过程中起致癌作用,可作为NB患者潜在的预后标志物。此外,另有研究者通过实验分析3952例乳腺癌(breast cancer, BC)TPX2的表达水平发现,其在BC中显著高表达,且不利于患者的总体生存OS,并认为其可用作BC患者的潜在治疗靶点^[13]。Wang等^[14]通过研究TPX2在子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)组织中的mRNA和蛋白质水平的变化发现,其在EC组织中高表达,也与患者预后不良有关,是EC的易感基因。而Sui等^[15]通过分析250例食管癌组织与癌旁组织发现,TPX2在食管癌组织中的表达水平高于癌旁组织,且不利于患者的5年(OS),可作为评估食管癌预后的重要生

物标志物。Zhu等^[16]通过分析HCC组织中TPX2的表达水平发现,其表达显著上调,并与患者种族、年龄、体重、临床分期和肿瘤分级相关,且不利于患者的OS、PFS、DFS以及DSS。因此,众多学者在不同领域获得的研究结果均一致认为,TPX2在肿瘤组织高表达会增加患者预后风险,不利于患者生存预后,与本研究结果一致。

TPX2的表达与免疫细胞浸润和TP53突变具有相关性。Wang等^[17]通过研究发现,TPX2可通过核因子κB(nuclear factor κB, NF-κB)信号通路调节CXCR5,维持HCC中CD8⁺T细胞的抗肿瘤作用。这一研究结果与本研究通过分析得到的结论,TPX2在HCC中与CD8⁺T细胞显著相关吻合;此外,有研

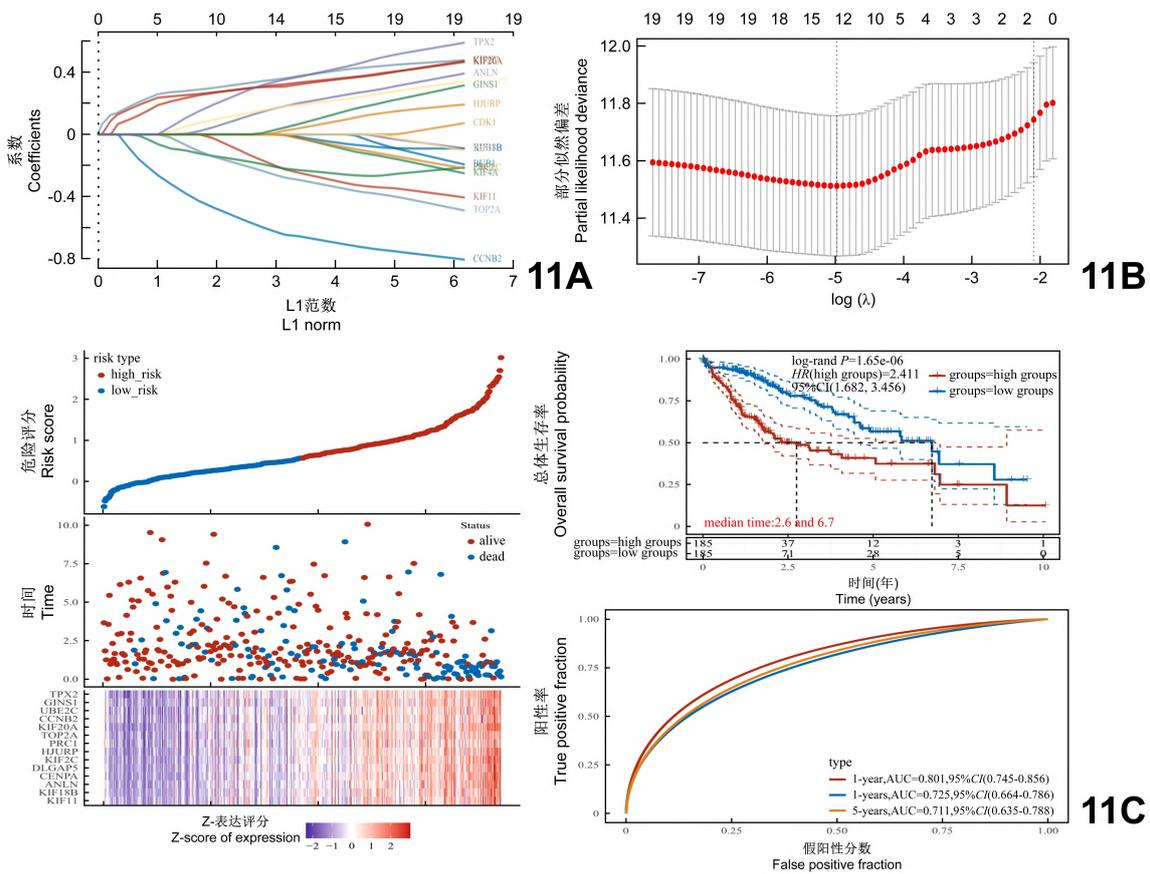


图 11 TPX2 与其共表达基因的预后诊断 LASSO 模型

A. 模型变量; B. 最小 λ ; C. 诊断模型

Fig.11 LASSO model for prognostic diagnosis of TPX2 and its co-expressed genes

A, Model variables; B, Minimum λ ; C, Diagnostic model

研究者认为, TPX2 可与人类白细胞抗原 (HLA)-A+021 结合, 从而更易被树突状细胞识别, 增强 T 淋巴细胞杀灭肿瘤细胞的能力^[18]。国外学者对 253 例侵袭性乳腺癌组织进行免疫组织化学分析发现, TPX2 过表达与侵袭性乳腺癌之间存在强相关性, 并认为 TPX2 过表达常发生在 TP53 突变和倍体升高的情况下^[19]。而本研究通过分析发现, TPX2 在 HCC 中高突变率, 且突变组较未突变组更加不利于患者预后; 同时, 通过 TPX2 突变景观发现, TPX2 的突变与 TP53 在 HCC 中显著正相关, 且在 TP53 突变组较未突变组显著高表达。因此, 本研究获得的结果与国外学者在侵袭性乳腺癌研究中得到的结果一致。但是, 有研究者认为, TPX2 在 HCC 的治病机制主要是其高表达改变了细胞核中染色体分离的调节, 导致细胞有丝分裂和染色体不稳定^[20]。因此, 国内外学者的研究结果表明, TPX2 可能是一种癌基因, 在 HCC 的发生发展过程中发挥重要作用, 并与免疫细胞浸润和 TP53 突变有关。

Huang 等^[21]通过检测 HCC 组织、邻近正常肝组织以及 HCC 细胞系中 TPX2 mRNA 和蛋白质的表达发现, TPX2 可调节磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B

(protein kinase B, Akt) 信号通路。而 PI3k/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 信号通路在肿瘤发生发展、复发以及转移进程中发挥重要作用, 且 Akt 的活化与肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭密切相关^[22], 从而抑制 HCC 的生长从而发挥抗肿瘤作用。因此, 认为 TPX2 可能是治疗 HCC 的潜在靶标。而 Zou 等^[23]研究发现, 敲低 TPX2 表达, 可诱导 G₂M 停滞, 肿瘤细胞凋亡并抑制胆管癌细胞的侵袭和迁移; 此外, TPX2 与 EMT 通路基因基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP)-2、MMP-9、Slug 以及 Twist1 密切相关, 而且其在 DNA 损伤反应发挥放大作用^[24]。有研究表明, 在结肠癌 TPX2 和 AURKA 的扩增与 myc 之间存在显著相关性, 且其与 myc 下游靶基因的表达存在显著正相关, 两者在结肠癌细胞的增殖以及恶化过程中发挥协同作用^[25]。因此, myc 被认为是 AURKA/TPX2 轴下游的重要基因。因此, TPX2 可能与恶性肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭有关。

总之, 通过一种全新的生物信息学方法分析 TPX2 在 HCC 中的表达及预后意义, 结果表明, 其可能是治疗 HCC 的一个潜在的靶点。但是, 这种分析结果还需要相应的基础研究和临床实践进行验证,

以便进一步明确 TPX2 基因在 HCC 患者生存预后中的分子机制问题及其临床意义。

参 考 文 献

- [1] King MR, Petry S. Phase separation of TPX2 enhances and spatially coordinates microtubule nucleation [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 270.
- [2] Song T, Xu A, Zhang Z, et al. CircRNA hsa_circRNA_101996 increases cervical cancer proliferation and invasion through activating TPX2 expression by restraining miR-8075 [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8): 14296-14305.
- [3] Taherdangkoo K, Kazemi Nezhad SR, Hajjari MR, et al. miR-485-3p suppresses colorectal cancer via targeting TPX2 [J]. *Bratisl Lek Listy*, 2020, 121(4): 302-307.
- [4] Tomii C, Inokuchi M, Takagi Y, et al. TPX2 expression is associated with poor survival in gastric cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2017, 15(1): 14.
- [5] Lu XH, Yu P, Tao H, et al. Correlation between TOP2A gene expression and the number of CD4⁺ T cells in hepatocellular carcinoma and its clinical prognostic significance [J]. *Cell and Molecular Immunology Journal*, 2022, 38(1): 24-31. (in Chinese)
卢兴浩, 俞鹏, 陶恒, 等. 拓扑异构酶 II α (TOP2A) 基因的表达与 CD4⁺ T 细胞在肝细胞癌中的数量相关性及其临床预后意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2022, 38(1): 24-31.
- [6] Tan YL, Dai ZW, Tang B. Abnormal expression of glypican-3 and ubiquitin D in hepatocellular carcinoma and the associated interaction [J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2021, 52(5): 744-750. (in Chinese)
谭玉靓, 戴姿薇, 唐标. 磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3 和泛素 D 基因在肝细胞癌中的异常表达及其相互作用 [J]. *解剖学报*, 2021, 52(5): 744-750.
- [7] Sun Q, Yao GD, Song XY, et al. Autophagy antagonizes apoptosis induced by flavan enantiomers from *Daphne giraldii* in hepatic carcinoma cells in vitro [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 133: 1-10.
- [8] Liu M, Zeng Y, Zhu ShSh, et al. Protein kinase C β II promoting the development of hepatocellular carcinoma via inducing epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis [J]. *Acta Anatomica Sinica*, 2020, 51(6): 912-918. (in Chinese)
刘敏, 曾云, 祝珊珊, 等. 蛋白激酶 C β II 诱导上皮-间质转化及血管新生促进肝癌发展 [J]. *解剖学报*, 2020, 51(6): 912-918.
- [9] Wei JH, Zhang ZC, Wynn RM, et al. GM130 regulates golgi-derived spindle assembly by activating TPX2 and capturing microtubules [J]. *Cell*, 2015, 162(2): 287-299.
- [10] Moss DK, Wilde A, Lane JD. Dynamic release of nuclear RanGTP triggers TPX2-dependent microtubule assembly during the apoptotic execution phase [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 5): 644-655.
- [11] Yang ZhX, Huang ZhA, Pan LH, et al. Effects of TPX2 on proliferation, apoptosis and cleaved caspase-3 expression of human lung cancer cells [J]. *Chinese Journal of Anatomy and Clinics Medicine*, 2018, 23(2): 155-159. (in Chinese)
杨忠信, 黄志昂, 潘丽红, 等. TPX2 对人肺癌细胞增殖、凋亡及 cleavedcaspase-3 表达的影响 [J]. *中华解剖与临床杂志*, 2018, 23(2): 155-159.
- [12] Koike Y, Yin C, Sato Y, et al. TPX2 is a prognostic marker and promotes cell proliferation in neuroblastoma [J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(4): 136.
- [13] Kahl I, Mense J, Finke C, et al. The cell cycle-related genes RHAMM, AURKA, TPX2, PLK1, and PLK4 are associated with the poor prognosis of breast cancer patients [J]. *J Cell Biochem*, 2022, 123(3): 581-600.
- [14] Wang J, Zheng H, He H, et al. TPX2 Serves as a cancer susceptibility gene and is closely associated with the poor prognosis of endometrial cancer [J]. *Genet Res (Camb)*, 2022, 2022: 5401106.
- [15] Sui C, Song Z, Yu H, et al. Prognostic significance of TPX2 and NIBP in esophageal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(4): 4221-4229.
- [16] Zhu H, Liu J, Feng J, et al. Overexpression of TPX2 predicts poor clinical outcome and is associated with immune infiltration in hepatic cell cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(49): e23554.
- [17] Wang X, Wang J, Shen H, et al. Downregulation of TPX2 impairs the antitumor activity of CD8⁺ T cells in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 223.
- [18] Ye JM, Su B, Li YQ, et al. Expression of protein TPX2 in small cell lung cancer and its prognostic significance [J]. *Chronic Pathematology Journal*, 2017, 18(2): 127-130. (in Chinese)
叶静梅, 苏彬, 李翊泉, 等. 小细胞肺癌组织中 TPX2 蛋白的表达及其临床意义 [J]. *慢性病学杂志*, 2017, 18(2): 127-130.
- [19] Matson DR, Denu RA, Zasadil LM, et al. High nuclear TPX2 expression correlates with TP53 mutation and poor clinical behavior in a large breast cancer cohort, but is not an independent predictor of chromosomal instability [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 186.
- [20] Hsu CW, Chen YC, Su HH, et al. Targeting TPX2 suppresses the tumorigenesis of hepatocellular carcinoma cells resulting in arrested mitotic phase progression and increased genomic instability [J]. *J Cancer*, 2017, 8(8): 1378-1394.
- [21] Huang DH, Jian J, Li S, et al. TPX2 silencing exerts anti-tumor effects on hepatocellular carcinoma by regulating the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2019, 44(6): 2113-2122.
- [22] Yao H, Su S, Xia D, et al. F-box and leucine-rich repeat protein 5 promotes colon cancer progression by modulating PTEN/PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1712-1719.
- [23] Zou Z, Zheng B, Li J, et al. TPX2 level correlates with cholangiocarcinoma cell proliferation, apoptosis, and EMT [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 1286-1293.
- [24] Neumayer G, Belzil C, Gruss OJ, et al. TPX2: of spindle assembly, DNA damage response, and cancer [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(16): 3027-3047.
- [25] Takahashi Y, Sheridan P, Niida A, et al. The AURKA/TPX2 axis drives colon tumorigenesis cooperatively with MYC [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5): 935-942.

(编辑 安晓意)