

• 论 著 •

细胞分裂周期相关基因 8 在人恶性肿瘤中的表达及临床意义*

晁 凡^{1,2}, 徐志兵^{1,2△}

1. 复旦大学附属中山医院厦门医院泌尿外科, 福建厦门 361015;

2. 复旦大学附属中山医院泌尿外科, 上海 200032

摘要:目的 探讨细胞分裂周期相关基因 8(CDCA8)在多种人恶性肿瘤中的表达及其与患者预后、肿瘤浸润免疫细胞的相关性。方法 从癌症基因组图谱(TCGA)和基因型-组织表达(GTEX)、基因表达谱交互分析(GEPIA)、TIMER 2.0 等数据库中获取数据,分析各种恶性肿瘤中 CDCA8 基因的表达水平,探讨 CDCA8 表达水平用于鉴别癌组织和正常组织的诊断价值,明确 CDCA8 表达水平与患者预后生存的关系,分析 CDCA8 表达与肿瘤浸润免疫细胞的相关性。结果 与正常组织相比,在大多数恶性肿瘤组织中 CDCA8 的表达显著上调($P < 0.05$)。综合受试者工作特征(SROC)曲线分析显示,CDCA8 表达水平可用于癌组织和正常组织的鉴别。生存分析结果显示,高 CDCA8 组的恶性肿瘤患者具有更差的总生存期和无病生存期(Log-rank $P < 0.05$)。基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析显示,CDCA8 可能与细胞周期和有丝分裂有关($P < 0.05$)。在 TCGA 数据库恶性肿瘤中,CDCA8 表达水平与 CD4⁺ Th2 细胞浸润明显相关($P < 0.05$)。结论 CDCA8 有望成为人恶性肿瘤诊断和预后评估的生物标志物,为临床上恶性肿瘤的诊治提供新的理论依据。

关键词: CDCA8; 泛癌分析; 生物标志物; 肿瘤浸润; 免疫细胞**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.001**中图法分类号:** R730.4**文章编号:** 1673-4130(2023)19-2305-04**文献标志码:** A

Expression and clinical significance of cell division cycle associated 8
in human malignant tumors*

CHAO Fan^{1,2}, XU Zhibing^{1,2△}

1. Department of Urology, Xiamen Branch, Zhongshan Hospital, Fudan University, Xiamen, Fujian 361015, China; 2. Department of Urology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of cell division cycle associated 8 (CDCA8) in various human malignant tumors and its correlation with prognosis and tumor infiltrating immune cells. **Methods** Based on the data from the Cancer Genome Atlas (TCGA), the Genotype-Tissue Expression (GTEx), Gene Expression Profiling Interactive Analysis (GEPIA), TIMER 2.0 and other databases, we analyzed the expression level of CDCA8 in various malignant tumors, the diagnostic value of CDCA8 expression level in distinguishing cancer tissues from normal tissues, and the relationship between the expression level of CDCA8 and the survival of patients. Meanwhile, the correlation between CDCA8 expression level and tumor infiltrating immune cells was determined. **Results** Compared with normal tissues, CDCA8 significantly upregulated in most human malignant tissues ($P < 0.05$). Comprehensive receiver operating characteristic (SROC) curve analysis showed that CDCA8 expression levels could be used to distinguish malignant tumors from normal tissues. Survival analysis showed that patients with malignant tumors in the high CDCA8 group had worse overall survival and disease-free survival (Log-rank $P < 0.05$). Gene Ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis revealed that CDCA8 might be involved in cell cycle and mitosis ($P < 0.05$). In TCGA database malignancies, CDCA8 expression level was significantly associated with CD4⁺ Th2 cell infiltration ($P < 0.05$). **Conclusion** CDCA8 is expected to become a biomarker of diagnosis and

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(82203743); 福建省自然科学基金项目(2023J05295); 福建省厦门市医疗卫生指导性项目(3502Z20224ZD1099)。

作者简介: 晁凡, 男, 副主任医师, 主要从事肿瘤分子生物学方面研究。△ 通信作者, E-mail: xu.zhibing@zs-hospital.sh.cn。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230626.1836.004.html\(2023-06-28\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.r.20230626.1836.004.html(2023-06-28))

prognosis, which might provide a new theoretical basis for the diagnosis and treatment of malignant tumors.

Key words: CDCA8; pan-cancer analysis; biomarker; tumor infiltrating; immune cell

恶性肿瘤已成为世界范围内严重的公共卫生问题。据美国癌症协会估计,2022 年男性和女性分别有 983 160 例和 934 870 例新发恶性肿瘤病例^[1]。各种恶性肿瘤具有细胞异常分化和增殖、生长失去控制、浸润和转移等共同的生物学特征^[2]。人类细胞分裂周期相关基因 8(CDCA8),又被称为 DasarB 或 Borealin,编码一种由 280 个氨基酸构成的蛋白质。CDCA8 参与维持微管稳定,并调控染色体的凝集及分裂,从而在细胞周期、细胞分裂中发挥重要作用^[3]。有研究表明,CDCA8 在多种恶性肿瘤中呈高表达,是潜在的促癌基因。例如,皮肤黑色素瘤转移病灶中 CDCA8 的表达水平高于原发灶,且 CDCA8 可通过 ROCK 通路促进肿瘤的进展^[4]。尽管先前的研究表明,CDCA8 是一种参与恶性肿瘤进展的蛋白质^[4-5],但其在肿瘤免疫中的作用尚不明确。另外,CDCA8 在泛癌中的作用尚未得到系统的研究。本研究旨在利用在线数据库研究 CDCA8 在泛癌中的表达及临床意义。现将具体结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 基因表达分析 使用癌症基因组图谱(TCGA)研究网络^[6]和基因型-组织表达(GTEX)项目^[7]的数据分析 CDCA8 在癌组织和正常组织中的表达水平,使用 Toit 方法处理数据^[8]。

1.2 CDCA8 的诊断价值分析 利用 TCGA 和 GTEX 的数据,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CDCA8 对癌组织和正常组织的诊断价值。曲线下面积(AUC)用于确定诊断效率。AUC 范围为 0.5~1.0,其数值越接近 1,诊断效果越好。使用 Prism 8 软件制作热图,用于显示 CDCA8 诊断各种人恶性肿瘤的 AUC。使用 Stata 15.1 软件通过综合受试者工作特征(SROC)曲线分析 CDCA8 诊断恶性肿瘤的灵敏度和特异度。

1.3 生存分析 采用基因表达谱交互分析(GEPIA)数据库^[9],基于 Kaplan-Meier 生存分析,分析 TCGA 恶性肿瘤中 CDCA8 表达对总生存期(OS)和无病生存期(DFS)的影响。假设检验采用 Log-rank 检验。

1.4 CDCA8 相关基因分析 从 GEPIA 数据库中获得与 CDCA8 具有相似表达模式的基因列表。采用 Spearman 相关分析相关基因表达水平之间的相关性。使用 R 包“clusterProfiler”^[10]进行基因本体论(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)分析。

1.5 与 CDCA8 相关的肿瘤浸润免疫细胞的关系分析 采用 TIMER 2.0 数据库^[11]对 CDCA8 相关肿瘤浸润免疫细胞进行分析。采用 Spearman 秩相关性分

析 CDCA8 表达与特定免疫细胞类型丰度之间的关系。

1.6 统计学处理 使用 R(3.6.3 版)进行统计分析和可视化。根据数据类型采用 Mann-Whitney U 检验、单因素方差分析(ANOVA)、Spearman 秩相关、COX 回归等进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

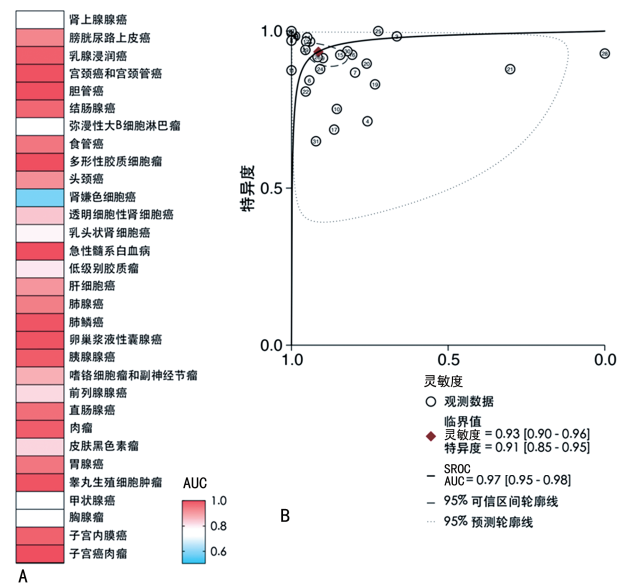
2.1 CDCA8 在多种人恶性肿瘤中呈显著低表达 基于 TCGA 和 GTEX 的数据分析,CDCA8 mRNA 在不同类型癌症中的表达情况如下:与正常组织相比,在肾上腺腺癌、膀胱尿路上皮癌、乳腺浸润癌、宫颈癌和宫颈管癌、胆管癌、结肠腺癌、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、食管癌、多形性胶质细胞瘤、头颈癌、透明细胞性肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、低级别胶质瘤、肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞癌、卵巢浆液性囊腺癌、胰腺腺癌、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤、前列腺腺癌、直肠腺癌、皮肤黑色素瘤、胃腺癌、甲状腺癌、胸腺癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤中 CDCA8 的表达显著上调($P < 0.05$),而在急性髓系白血病中 CDCA8 表达下调($P < 0.05$)。配对样本的分析中发现,与正常组织相比,在膀胱尿路上皮癌、乳腺浸润癌、胆管癌、结肠腺癌、食管癌、头颈癌、透明细胞性肾细胞癌、乳头状肾细胞癌、肝细胞癌、肺腺癌、肺鳞癌、前列腺癌、直肠腺癌、胃腺癌、子宫内膜癌中 CDCA8 表达下调($P < 0.05$)。

2.2 CDCA8 mRNA 表达水平对癌组织和正常组织的鉴别诊断价值 ROC 曲线分析显示,CDCA8 诊断癌组织和正常组织的 AUC 热图见图 1A。以 SROC 曲线汇总 26 种 TCGA 恶性肿瘤中 CDCA8 对区分癌组织和正常组织的诊断价值,合并灵敏度为 0.93(95%CI:0.90~0.96),合并特异度为 0.91(95%CI:0.85~0.95),SROC 曲线的 AUC 为 0.97(95%CI:0.95~0.98),见图 1B。结果表明 CDCA8 表达水平可用于癌组织和正常组织的鉴别。

2.3 CDCA8 表达水平与恶性肿瘤预后的相关性 以 TCGA 中 26 种人恶性肿瘤的 CDCA8 mRNA 表达水平的中位数为界,将恶性肿瘤患者分为高 CDCA8 组和低 CDCA8 组。生存分析结果显示,高 CDCA8 组的恶性肿瘤患者具有更差的 OS(Log-rank $P = 0$)和 DFS(Log-rank $P = 4.4 \times 10^{-16}$)。见图 2。

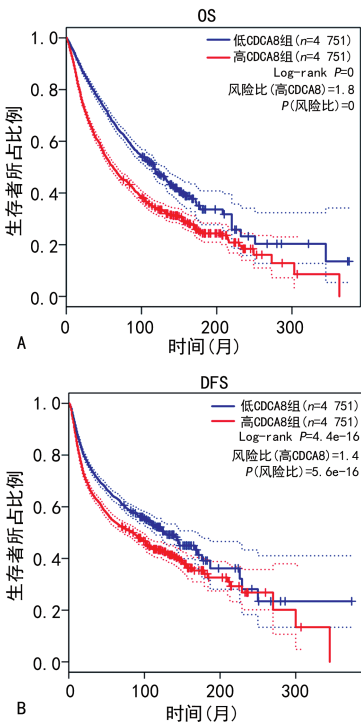
2.4 CDCA8 相关基因的 GO 分析和 KEGG 分析 使用 GEPIA 数据库获取 26 种 TCGA 恶性肿瘤中与 CDCA8 最具相关性的 100 个基因。使用 R 软件包“clusterProfiler”进行 GO 分析和 KEGG 分析,结果

显示, CDCA8 可能与细胞周期和有丝分裂有关($P < 0.05$)。见图 3。



注:A 为 ROC 曲线 AUC 热图;B 为 SROC 曲线图。

图 1 CDCA8 表达量用于鉴别癌组织和正常组织的诊断价值



注:A 为 CDCA8 表达水平与患者 OS 的相关性;B 为 CDCA8 表达水平与患者 DFS 的相关性。

图 2 TCGA 恶性肿瘤标本中 CDCA8 表达水平与患者生存的相关性

2.5 CDCA8 表达水平与 CD4⁺ T 细胞的相关性
CDCA8 在恶性肿瘤中的免疫学功能尚不清楚。本研究利用 TIMER 2.0 数据库分析了 CDCA8 表达与免疫浸润的相关性,结果显示,在 TCGA 恶性肿瘤中,CDCA8 水平与 CD4⁺ Th2 细胞浸润显著相关($P < 0.05$)。见图 4。

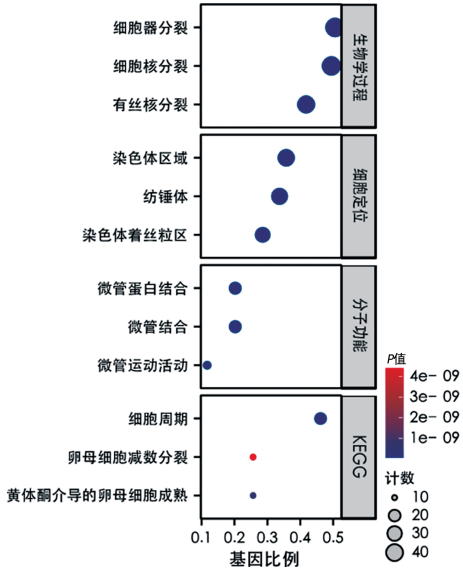


图 3 CDCA8 相关基因的 GO 分析与 KEGG 分析气泡图

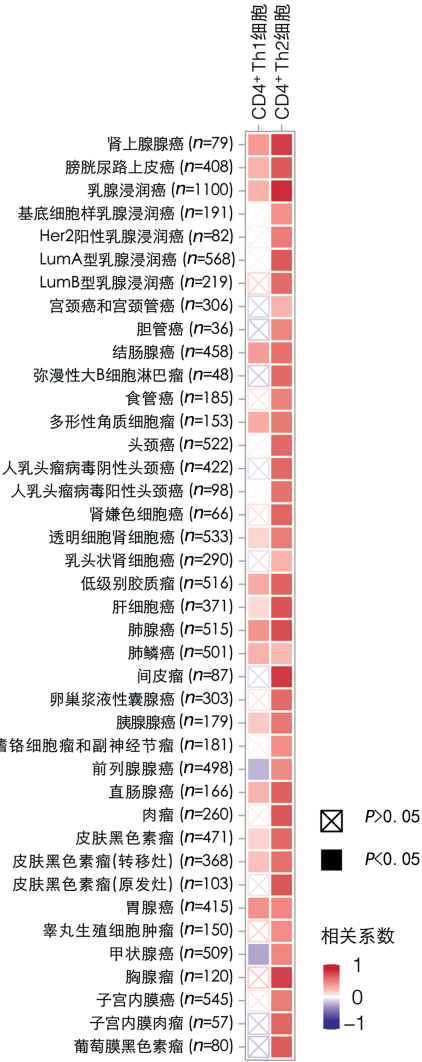


图 4 TCGA 恶性肿瘤中 CDCA8 表达水平与 CD4⁺ T 细胞浸润的相关性热图

3 讨论

研究各种人恶性肿瘤的共同特征,可以为治疗提供新的思路。与传统方法相比,泛癌分析旨在探索

不同类型肿瘤的相似性和差异。本研究发现, CDCA8 是一个与恶性肿瘤患者预后不良有关的致癌基因, 与泛癌中肿瘤浸润免疫细胞的状态有关。本研究显示, CDCA8 在大多数恶性肿瘤中高表达, 并与某些人恶性肿瘤的生存预后具有相关性, 这表明其致癌作用是普遍的。基于 SROC 曲线, 本研究还提出了 CDCA8 在区分癌组织和正常组织方面的潜在诊断价值的证据。这些证据证明了 CDCA8 作为人恶性肿瘤诊断和预后预测的生物标志物的临床价值。

近年来, 也有类似的泛癌方面的研究发表^[12-13]。然而, CDCA8 基因的作用尚未全面确定。虽然之前的研究表明, CDCA8 是一种致癌基因^[4-5], 但其在肿瘤免疫中的作用尚不明确。本研究揭示了 CDCA8 的肿瘤免疫作用, 表明它可能是一种新的肿瘤生存和免疫治疗的潜在靶点。本研究结果显示, 在纳入研究的所有 TCGA 恶性肿瘤中, CDCA8 水平与肿瘤浸润 Th2 细胞显著相关。肿瘤微环境和肿瘤浸润免疫细胞的状态对恶性肿瘤患者的预后至关重要, 影响对免疫治疗的反应和耐药性^[14]。CD4⁺ Th2 细胞是 T 细胞的一个亚群, 分泌 Th2 型细胞因子[如白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-10 和 IL-13]^[15]。这些细胞因子促进 Th2 细胞的增殖, 抑制 Th1 细胞的增殖, 同时帮助激活 B 细胞, 在体液免疫中发挥作用。肿瘤细胞及其代谢产物促进 Th2 细胞的产生及其分泌的细胞因子, 导致 Th1 和 Th2 细胞之间的不平衡^[16]。此外, Th1 和 Th2 细胞的失衡主要发生在肿瘤微环境的浸润淋巴细胞中。这种不平衡状态会保护肿瘤细胞免受免疫监视, 被认为是肿瘤免疫逃逸的重要机制之一。

本研究主要通过生物信息学分析探讨 CDCA8 在人恶性肿瘤中的生物学作用, 尚未通过分子生物学实验探讨其分子机制。恶性肿瘤患者癌组织中 CDCA8 表达水平异常升高的原因有待进一步研究。此外, CDCA8 促进恶性肿瘤进展和免疫逃逸的分子机制也需要进一步的分子生物学实验来探讨。

综上所述, 本研究表明, CDCA8 在大多数恶性肿瘤中异常升高, 其表达水平可用于鉴别癌组织和正常组织, 并与较差的预后具有显著相关性。CDCA8 作为免疫相关基因可能参与免疫细胞浸润, 从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸。本研究系统地研究了 CDCA8 在人恶性肿瘤发生发展过程中的重要作用, 可望成为诊断和预后生物标志物, 为临床上恶性肿瘤的诊治提供新的理论依据。

参考文献

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022; 72(1): 7-33.

- [2] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions [J]. Cancer Discov, 2022, 12(1): 31-46.
- [3] YAN H, LI Z, SHEN Q, et al. Aberrant expression of cell cycle and material metabolism related genes contributes to hepatocellular carcinoma occurrence [J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(4): 316-321.
- [4] CI C, TANG B, LYU D, et al. Overexpression of CDCA8 promotes the malignant progression of cutaneous melanoma and leads to poor prognosis [J]. Int J Mol Med, 2019, 43(1): 404-412.
- [5] WANG X, WANG H, XU J, et al. Double-targeting CDCA8 and E2F1 inhibits the growth and migration of malignant glioma [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 146.
- [6] Cancer Genome Atlas Research Network, WEINSTEIN J N, COLLISSEON E A, et al. The cancer genome atlas pan-cancer analysis project [J]. Nat Genet, 2013, 45(10): 1113-1120.
- [7] CONSORTIUM G. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project [J]. Nat Genet, 2013, 45(6): 580-585.
- [8] VIVIAN J, RAO A A, NOTHAFT F A, et al. Toil enables reproducible, open source, big biomedical data analyses [J]. Nat Biotechnol, 2017, 35(4): 314-316.
- [9] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses [J]. Nucleic Acids Res, 2017, 45(W1): W98-W102.
- [10] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. clusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. OMICS, 2012, 16(5): 284-287.
- [11] 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.
- [12] WANG Y, WANG X. A Pan-cancer analysis of heat-shock protein 90 beta1 (HSP90B1) in human tumours [J]. Biomolecules, 2022, 12(10): 1377.
- [13] QIAO H, YIN H, FENG Y, et al. Pan-cancer analysis reveals the relationship between RGS1 immune infiltration and clinical prognosis in human tumors [J]. Front Immunol, 2022, 13: 1008778.
- [14] PETITPREZ F, MEYLAN M, DE REYNIES A, et al. The tumor microenvironment in the response to immune checkpoint blockade therapies [J]. Front Immunol, 2020, 11: 784.
- [15] ABBAS A K, MURPHY K M, SHER A. Functional diversity of helper T lymphocytes [J]. Nature, 1996, 383(6603): 787-793.
- [16] KIDD P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease [J]. Altern Med Rev, 2003, 8(3): 223-246.