

基于 TCGA 和 HPA 数据库生物学信息分析肝癌组织中 YEATS2 表达水平与临床预后及治疗价值

陆 兵, 李明虎, 文 宁, 李海滨, 吴基华, 蓝柳根, 董建辉, 孙煦勇 (广西医科大学第二附属医院移植医学中心, 广西器官移植临床医学研究中心, 广西器官捐献与移植研究重点实验室, 南宁 530007)

摘要: **目的** 基于肿瘤基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 和人类蛋白质图谱 (human protein atlas, HPA) 数据库生物学信息, 分析肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中 YEATS2 表达水平与临床预后及治疗价值。**方法** 从 TCGA 数据库下载 HCC 的 mRNA 表达数据和临床资料, 运用 R 软件分析 YEATS2 在 HCC 组织与正常组织间的表达情况, 并通过 HPA 数据库对其蛋白表达差异进行初步验证。比较 YEATS2 在 HCC 各临床特征之间的表达差异, 然后通过 Kaplan-Meier 法和 COX 回归分析评估其对 HCC 患者生存期的影响, 并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 评价其诊断价值。利用基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 富集分析, 探讨 YEATS2 在 HCC 中的生物学功能。通过 “ESTIMATE” 算法分析 YEATS2 表达与肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的关系, 并利用 CIBERSORT 评估其与肿瘤浸润免疫细胞 (tumor-infiltrating immune cells, TIICs) 的相关性。利用 R 包分析 YEATS2 表达水平与免疫检查点及药物敏感度的关系。**结果** 在 HCC 组织中 YEATS2 的表达增加 ($P=4.96e-21$), 且表达水平与年龄、临床分期、病理分级和 T 分期相关 (均 $P < 0.05$)。YEATS2 高表达使 HCC 患者的总生存率 (overall survival, OS) ($P < 0.001$) 和无进展生存期 (progression free survival, FPS) ($P=0.016$) 下降, COX 回归结果显示, YEATS2 表达水平与 HCC 患者的不良预后相关 (OS: HR=2.167, 95%CI: 1.441 ~ 3.261, $P=2.06e-04$), 其是 HCC 患者预测不良预后的独立危险因素 (OS: HR=1.891, 95%CI: 1.243 ~ 2.877, $P=0.003$)。ROC 曲线提示: 1, 3, 5 年 AUC 分别为 0.677, 0.622 和 0.612, 具有良好预测能力。TCGA 数据库共筛选出 YEATS2 高、低表达组的差异基因 6 764 个, 其中 4 094 个基因在 YEATS2 高表达组中表达上调, 2 670 个基因表达下调。GO 和 KEGG 富集分析结果显示, YEATS2 高表达组差异基因主要富集在免疫调节、细胞周期调控和药物耐药等通路。TME 评分结果显示, YEATS2 高表达组引起免疫评分减少 ($P < 0.01$)。YEATS2 与 TIICs 相关性显示, YEATS2 表达与 M0 型巨噬细胞浸润水平呈正相关 ($r=0.48$, $P < 0.001$), 与 CD8⁺T 细胞、浆细胞和单核细胞浸润水平呈负相关 ($r=-0.26$, -0.29 , -0.30 , $P=0.021$, 0.011 , 0.008), 并与 23 种免疫检查点基因呈正相关 ($r=0.20 \sim 0.46$, 均 $P < 0.05$)。药物敏感度分析显示, YEATS2 高表达组患者中卡博替尼、林西替尼、多柔比星和环巴胺的半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) 高于低表达组患者 (均 $P < 0.01$)。**结论** YEATS2 在 HCC 中高表达, 且表达水平与 HCC 患者的预后不良有关。YEATS2 可作为 HCC 临床早期诊断、预后和免疫治疗的生物标志物, 为临床诊疗提供新的思路。

关键词: YEATS2; 肝细胞癌; 生物信息学; 预后分析; 肿瘤微环境

中图分类号: R735.7; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-008-09

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.002

Analysis of YEATS2 Expression Level in Hepatocellular Carcinoma Tissues with Clinical Prognosis and Therapeutic Value Based on Biological Information from TCGA and HPA Databases

LU Bing, LI Minghu, WEN Ning, LI Haibin, WU Jihua, LAN Liugen, DONG Jianhui, SUN Xun Yong

(Transplantation Medical Center, the Second Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Organ Transplantation Clinical Medical Research Center, Guangxi Key Laboratory of Organ Donation and Transplantation, Nanning 530007, China)

基金项目: 广西医学高层次骨干人才培养 “139” 计划培养项目 (G202002016); 广西自然科学基金区域高发疾病研究联合专项资助 (项目任务书编号: 2023GXNSFAA026142)。

作者简介: 陆兵 (1995-), 男, 硕士在读, 研究方向: 器官捐献与移植基础及临床研究, E-mail: 184494880@qq.com。

通讯作者: 孙煦勇 (1970-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 器官捐献与移植基础及临床研究, 移植免疫学, E-mail: sxywn@sohu.com。

Abstract: Objective To analyze the expression level of YEATS2 in hepatocellular carcinoma (HCC) about its clinical prognosis and therapeutic value based on biological information from the cancer genome atlas (TCGA) and human protein atlas (HPA) databases. **Methods** The mRNA expression data and clinical information of HCC were downloaded from the TCGA database, the expression of YEATS2 between HCC tissues and normal tissues was analyzed by using the R software, and the protein expression differences were preliminary verified by the HPA database. The expression differences of YEATS2 between various clinical features of HCC were compared, and their effects on the survival of HCC patients by Kaplan-Meier method and COX regression analysis were then evaluated. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to evaluate their diagnostic values. The biological functions of YEATS2 in HCC were analyzed using gene ontology (GO) and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) enrichment analysis. The relationship between YEATS2 expression and tumor microenvironment (TME) was analyzed by the “ESTIMATE” algorithm, and its relationship with tumor-infiltrating immune cells (TIICs) was assessed by CIBERSORT. Analysis of YEATS2 expression levels to immune checkpoints and drug sensitivity was performed using the R package. **Results** The expression of YEATS2 was increased in HCC tissues ($P=4.96\text{e-}21$), and its expression level was correlated with age, clinical stage, pathological grade and T stage (all $P<0.05$). Overall survival (OS) ($P<0.001$) and progression-free survival (FPS) ($P=0.016$) were decreased in HCC patients with high expression of YEATS2, COX regression results showed that the expression level of YEATS2 was associated with poor prognosis in HCC patients (OS: HR=2.167, 95%CI:1.441~3.261, $P=2.06\text{e-}04$), and it was an independent risk factor for predicting poor prognosis in HCC patients (OS: HR=1.891, 95% CI:1.243 ~2.877, $P=0.003$). The ROC curve suggested the AUCs for 1, 3 and 5 years were 0.677, 0.622 and 0.612, respectively, indicating good predictive ability. The TCGA database screened a total of 6 764 differential genes in the YEATS2 high and low expression groups, of which 4 094 genes were up-regulated and 2 670 genes were down-regulated in the YEATS2 high expression group. The results of GO and KEGG enrichment analyses showed that the differentially differentiated genes in the YEATS2 high expression group were mainly enriched in immunoregulation, and cell cycle regulation drug resistance pathway. The results of the TME score showed that the YEATS2 high expression group caused a decrease in immunity score ($P<0.01$). The correlation between YEATS2 and TIICs showed that YEATS2 expression was positively correlated with the level of M0-type macrophage infiltration levels ($r=0.48$, $P<0.001$) and 23 immune checkpoint genes ($r=0.20 \sim 0.46$, all $P<0.05$), and was negatively correlated with the CD8⁺T-cells, plasma cells and monocyte ($r=-0.26$, -0.29 , -0.30 , $P=0.021$, 0.011 , 0.008). Drug sensitivity analysis showed that the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of cabozantinib, lincitinib, doxorubicin, and cyclobenzaprine in patients with high expression of YEATS2 was higher than those in patients with low expression (all $P<0.01$). **Conclusion** YEATS2 was highly expressed in HCC, and the expression level was associated with poor prognosis in HCC patients. YEATS2 can be used as a biomarker for the clinical early diagnosis, prognosis and immunotherapy of HCC, which may provide new ideas for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: YEATS2; hepatocellular carcinoma; bioinformatics; prognosis analysis; tumor microenvironment

2020年全球新发肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)病例估计有905 667例,占全年新发癌症病例的4.7%,年死亡率高达8.3%^[1]。由于早期缺乏诊断策略和有效的治疗方法,HCC的五年生存率低于12%^[2]。尽管目前许多生物标志物可用于预测临床预后和治疗,但这些生物标志物大多缺乏敏感度和特异度。因此,亟需寻找更为有效的生物标志物对提高HCC早期诊断水平、早期治疗和预后评估具有重要意义。YEATS2是ATAC复合体中一个重要的支架亚基,能够特异性识别组蛋白巴豆酰化,在癌症中也起到表观遗传因子的作用^[3-4]。越来越多的研究表明,YEATS2的异常表达与肺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫癌、非小细胞肺癌和HCC等的发生、发展密切相关^[5-6]。然而其在HCC临床预后及免疫治疗价值的研究未见报道。因

此,本研究基于肿瘤基因图谱(the cancer genome atlas, TCGA)和人类蛋白质图谱(human protein atlas, HPA)数据库,分析YEATS2在HCC中的表达水平与临床特征及预后的关系,并进一步研究其与HCC肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)评分、肿瘤浸润免疫细胞(tumor-infiltrating immune cells, TIICs)、免疫检查点基因和药物敏感度的关系,探讨HCC中YEATS2的表达水平与临床预后及治疗的价值,为其作为HCC诊断和治疗靶点提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源 从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)获取HCC转录表达数据和相应的临床资料,包括YEATS2mRNA表达数据、临床特征和生存信息。HCC患者的临床特征包括年龄、

性别、生存时间、死亡状态、临床分期、病理分级及 TMN 分期。最终获得 371 例 HCC 患者的相关信息,其中 50 例患者包括癌组织和正常组织,剩余 321 例样本只包含癌组织。YEATS2 在 HCC 组织和正常组织中的免疫组织化学数据来自 HPA 数据库 (www.proteinatlas.org)。

纳入标准:将肿瘤切除部位为 HCC 的病例资料纳入标准;排除标准:临床特征缺失或者不完全的病例资料。

1.2 方法

1.2.1 表达差异分析:利用 R.4.13 软件和 Strawberry Perl 5.32.0.1 软件对下载数据进行处理转化分析。利用“ggpubr”R 包分析 YEATS2mRNA 在 HCC 组织和正常组织之间的表达差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.2 生存分析与临床特征相关性分析:以 HCC 组织中 YEATS2mRNA 表达的中位值 (MEDIAN=1.62) 为界,将 YEATS2 分为高表达组和低表达组。利用“survival”“survminer”R 包及 Kaplan-Meier 曲线分析 YEATS2 表达水平与 HCC 患者生存期的关系,单因素和多因素 COX 回归分析 YEATS2 表达水平及临床特征与患者预后的关系,并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.3 差异基因分析及功能富集分析:通过“limma”R 包筛选出 YEATS2 高表达组和低表达组的差异基因,利用“circlize”和“clusterProfiler”R 包,将表达上调与表达下调的基因进行基因本体论 (gene ontology, GO) 生物学功能注释和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 信号通路富集分析。过滤条件设置为校正 P 值 (adjust P value, P_{adj}), $P < 0.05$ 且错误发现率 (false discovery rate, FDR) q 值 < 0.05 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.4 YEATS2 与 TME 及 TIICs 的相关性分析:通过 ESTIMATE 算法比较 YEATS2 高表达组和低表达组与 HCC 的 TME 免疫评分和基质分数评分,分值越大表明肿瘤微环境 (Tumor micro-environment, TME) 中免疫细胞或基质细胞比例越大,反之亦然。利用 CIBERSORT 分析工具 (<https://cibersort.stanford.edu/>) 分析 TIICs 在 HCC 中 YEATS2 高表达组和低表达组的表达差异,并分析 TIICs 与 YEATS2 表达水平的相关性,“ggpubr”“corrplot”R 包分析 YEATS2 表达水平与免疫检查点的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.2.5 药物敏感度的相关性分析:利用“pRophetic”

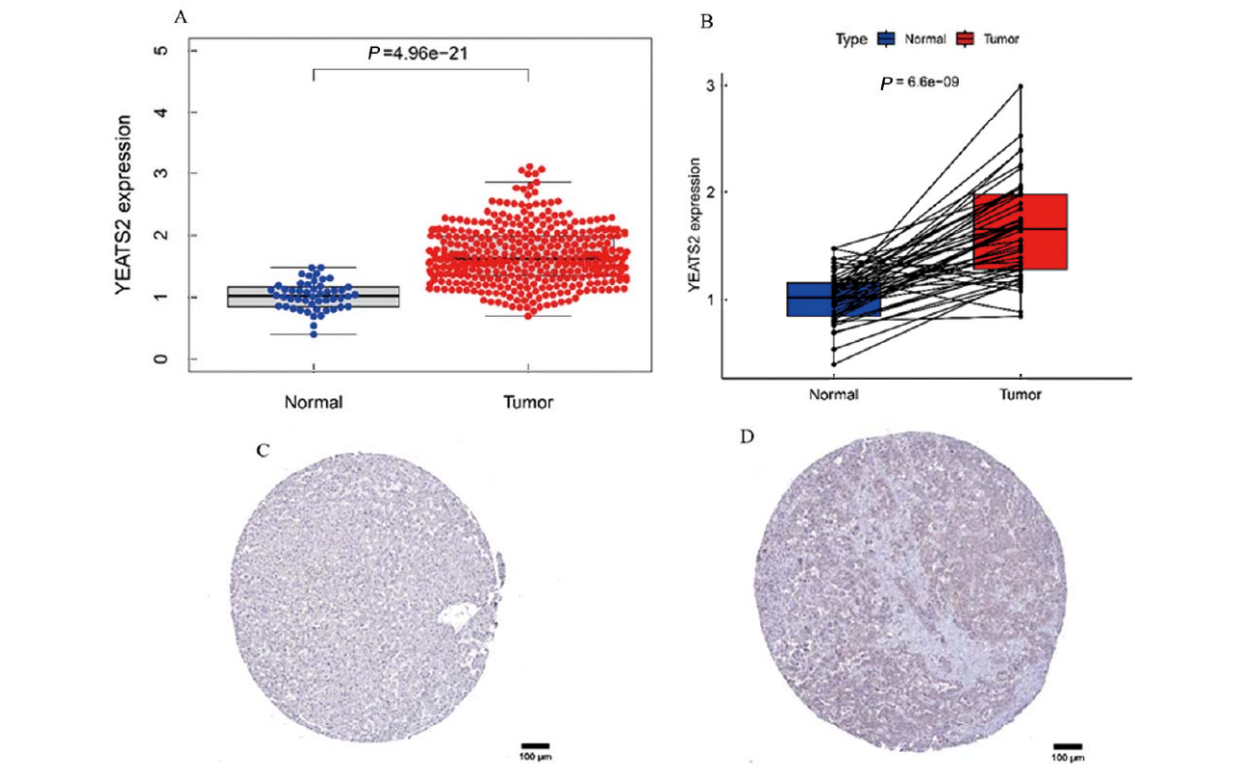
R 包分析 YEATS2 表达水平与药物半抑制浓度 (half maximal inhibitory concentration, IC50) 的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

1.3 统计学分析 采用 R.4.1.3 软件处理数据并进行统计学分析。利用非参秩检验 (Wilcoxon Test) 比较 YEATS2 在不同组织和临床特征的表达差异,高表达组和低表达组在免疫得分和基质得分的差异。绘制 Kaplan-Meier 生存分析曲线,通过 Log rank 检验比较两组间的生存时间差异,采用单因素和多因素 COX 回归分析 YEATS2 表达水平与 HCC 患者生存预后的关系,并用 ROC 曲线评价预测效能。采用 Pearson 相关性分析 YEATS2 表达水平与 TIICs,免疫检查点和药物敏感度的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

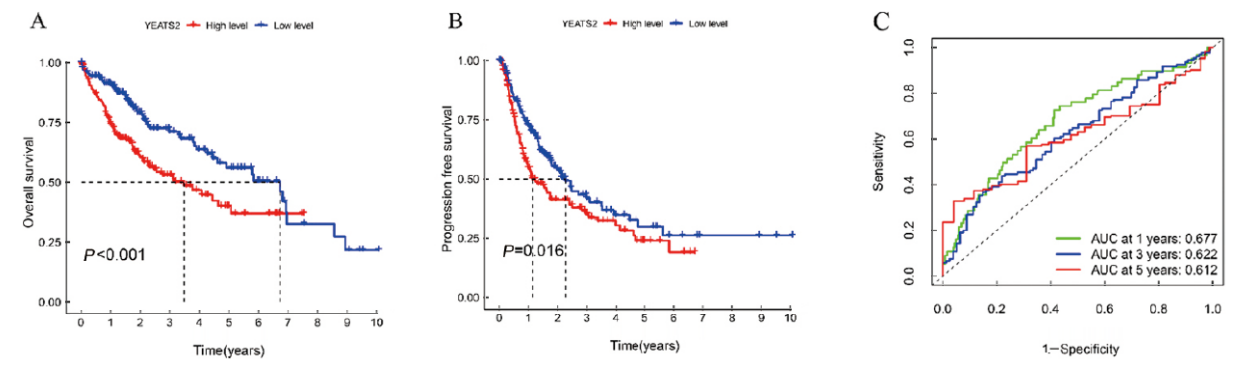
2.1 YEATS2 在 HCC 组织和正常组织中的表达差异分析 YEATS2mRNA 在 HCC 组织和正常组织中的表达结果显示, YEATS2 表达水平在 HCC 组织中显著增加 ($P=4.96e-21$), 见图 1A。将 50 个正常组织与其对应的 HCC 组织进行配对分析发现, HCC 组织中 YEATS2 的表达高于正常组织 ($P=6.6e-09$), 见图 1B。通过 HPA 数据库分析 YEATS2 蛋白水平的变化, 结果同样显示, 与正常组织相比, YEATS2 在 HCC 组织中的表达增加, 见图 1C-D。

2.2 YEATS2 表达水平与 HCC 患者生存预后的关系 利用 Kaplan-Meier 曲线分析 YEATS2 表达水平对 HCC 患者生存期的关系, 结果显示, YEATS2 低表达 HCC 患者总生存期 (overall survival, OS) ($P < 0.001$) 和无进展生存期 (progression free survival, FPS) ($P=0.016$) 均显著高于高表达患者, 见图 2A-B。采用单因素和多因素 COX 回归分析年龄、性别、临床分期、病理分级及 YEATS2 表达水平对 HCC 患者预后的关系。单因素 COX 回归分析结果显示, HCC 患者的临床分期 (OS: HR=1.680, 95%CI:1.369~2.062, $P=6.97e-07$)、YEATS2 表达水平 (OS:HR=2.167, 95%CI:1.441~3.261, $P=2.06e-04$) 与 HCC 患者不良预后相关; 多因素 COX 回归分析结果显示, 患者的临床分期 (OS:HR=1.074, 95%CI:0.815~1.415, $P=6.97e-07$)、YEATS2 表达水平 (OS: HR=1.891, 95%CI:1.243~2.877, $P=0.003$) 是 HCC 患者预测不良预后的独立危险因素, 见表 1。ROC 曲线结果显示, YEATS2 在 HCC 患者 1, 3 和 5 年总生存期的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.677, 0.622 和 0.612, 见图 2C。由此可知, YEATS2 对 HCC 患者有较好的生存预测能力。



A.YEATS2 在 HCC 组织和正常组织中的表达；B.YEATS2 在患者 HCC 组织和正常组织中的配对表达；C. YEATS2 在正常组织中的免疫组化染色；D. YEATS2 在 HCC 组织中的免疫组化染色。

图 1 YEATS2 在 HCC 组织和正常组织中的表达差异



A. 高表达组和低表达组患者总生存期的 Kaplan-Meier 曲线；B. 高表达组和低表达组患者无进展生存期的 Kaplan-Meier 曲线；C. 时间依赖 ROC 曲线

图 2 YEATS2 对 HCC 患者的生存预后价值

类别	单因素 COX 分析		多因素 COX 分析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
YEATS2 表达水平	2.167(1.441 ~ 3.261)	2.06e-04	1.891(1.243 ~ 2.877)	0.003
年龄 (≤ 65 岁 vs > 65 岁)	1.010(0.996 ~ 1.025)	0.174	1.012(0.997 ~ 1.027)	0.106
性别 (男 vs 女)	0.776(0.531 ~ 1.132)	0.188	1.007(0.677 ~ 1.498)	0.972
病理分级 (G1,2 vs G3,4)	1.133(0.881 ~ 1.457)	0.330	1.074(0.815 ~ 1.415)	0.613
临床分期 (I,II vs III,IV)	1.680(1.369 ~ 2.062)	6.97e-07	1.642(1.328 ~ 2.029)	4.47e-06

2.3 YEATS2 表达水平与 HCC 患者临床特征的关系 将TCGA数据库中的YEATS2 mRNA表达数据和临床资料整合发现, ≤ 65 岁的 HCC 患者与 > 65 岁的患者相比, YEATS2 表达水平增加 (≤ 65 岁 vs > 65 岁, $P=0.012$), 见图 3A。病理分级结果显示,

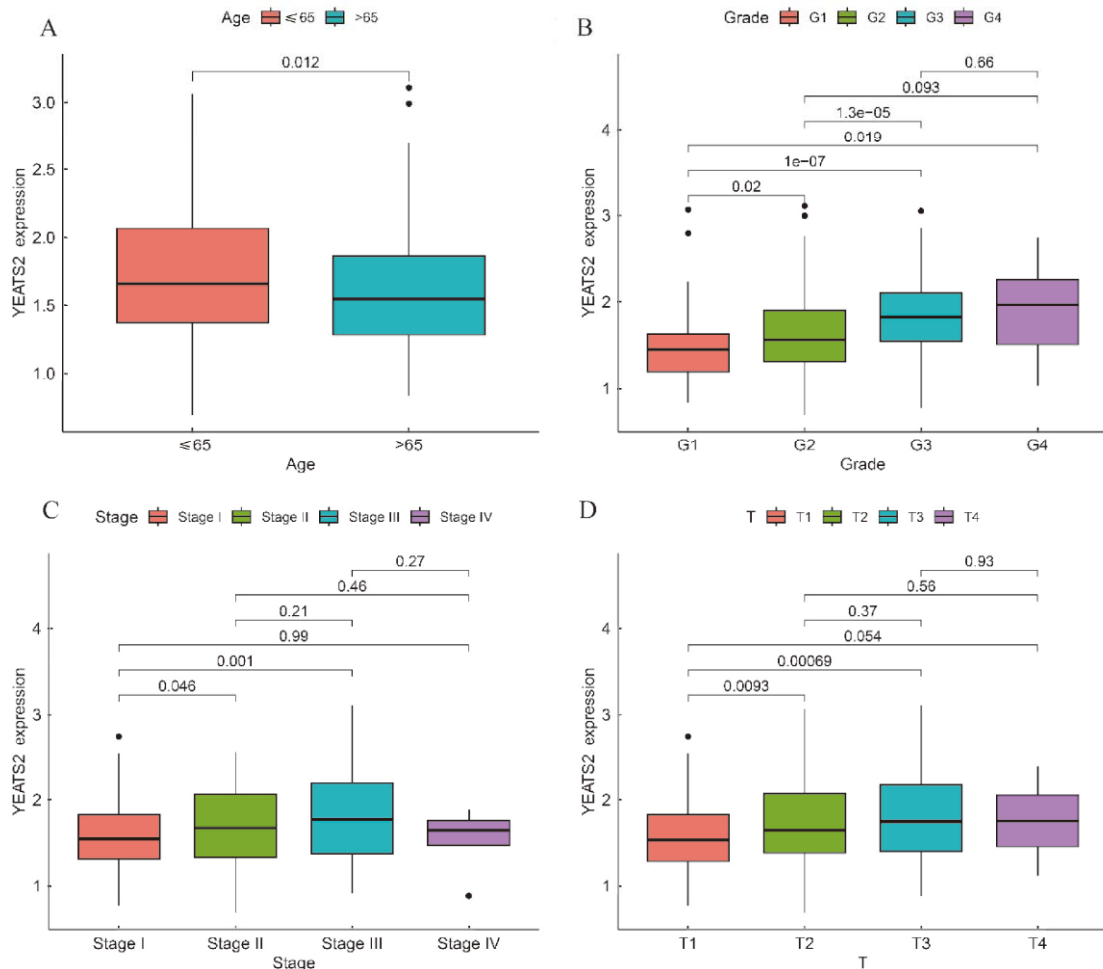
与 G1 病理分级的患者相比, YEATS2 在 G2, G3, G4 病理分级患者中的表达水平增加 (G1 vs G2: $P=0.02$, G1 vs G3: $P=1e-07$, G1 vs G4: $P=0.019$, G2 vs G3: $P=1.3e-05$), 见图 3B。同样, 与 stage I 期患者相比, stage II, stage III 期患者的 YEATS2

表达水平增加 (stage I vs stage II: $P=0.046$, stage I vs stage III: $P=0.001$), 见图 3C。由于 M, N 分期样本数据信息不全, 故只对 T 分期分析。结果显示, T2, T3 期患者与 T1 期患者相比, YEATS2 表达水平升高 (T1 vs T2: $P=0.0093$, T1 vs T3: $P=0.00069$), 见图 3D。

2.4 YEATS2 差异表达基因的 GO 和 KEGG 富集分析 利用 TCGA 数据库筛选出 YEATS2 高表达组和低表达组的差异基因共有 6 764 个, 其中 4 094 个基因在 YEATS2 高表达组中表达上调, 2 670 个基因表达下调。将 YEATS2 高、低表达组之间排名前 50 的上调及下调差异表达基因通过热图展示, 见图 4。对差异表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析, GO 结果显示, 在 YEATS2 高表达组中表达上调的基因主要富集在免疫球蛋白复合物产生、抗原结合和免疫球蛋白介导的免疫反应等相关机制; KEGG 结果显示, YEATS2 高表达组中表达上调的基因主要富集的通路包括视黄醇代谢、尼古丁成瘾、

药物代谢 - 细胞色素 P450, 蛋白质消化吸收、化学致癌作用 - DNA 加合物、胆汁分泌等, 见表 2。

2.5 YEATS2 表达水平与 TME 及 TIICs 的关系 基于 “ESTIMATE” 算法, 分析 YEATS2 高表达组和低表达组在免疫评分和基质得分的差异。结果显示, 与 YEATS2 低表达组相比, YEATS2 高表达组的免疫评分增加 ($P<0.01$), 而基质得分无差异 ($P>0.05$)。YEATS2 表达与 TIICs 相关性的分析结果显示, YEATS2 表达水平与 M0 型巨噬细胞浸润水平呈正相关 ($r=0.48, P<0.001$), 与 CD8⁺T 细胞、浆细胞和单核细胞浸润水平呈负相关 ($r=-0.26, -0.29, -0.30, P=0.021, 0.011, 0.008$), 表明 YEATS2 在 HCC 发展过程中起到免疫调节作用。YEATS2 高、低表达组与 TIICs 浸润水平的分析结果显示, M0 型巨噬细胞在 YEATS2 高表达组中的浸润水平高于低表达组 ($P<0.001$); 而单核细胞在 YEATS2 低表达组中的浸润水平高于高表达组 ($P<0.05$)。

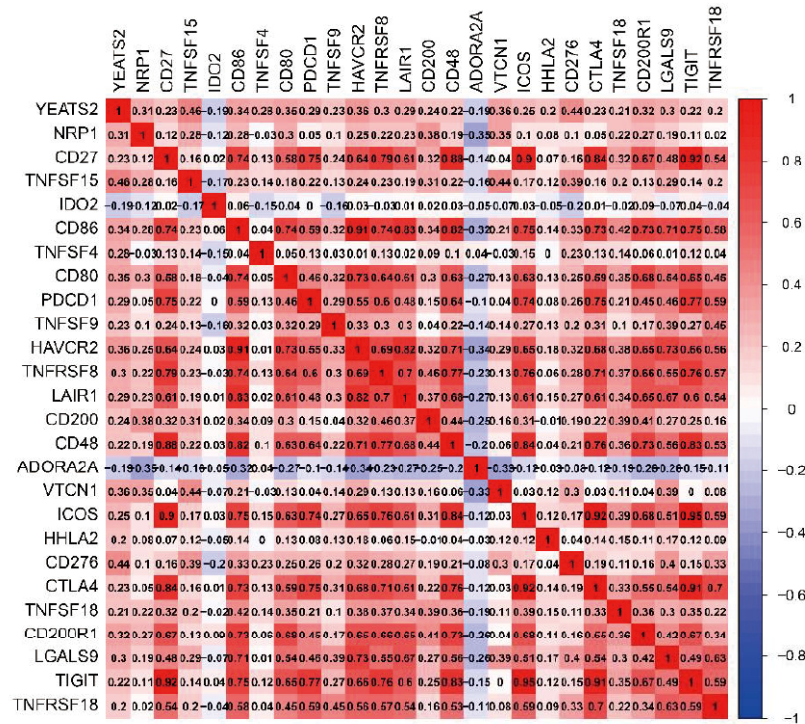


A. YEATS2 表达水平与患者年龄的关系; B. YEATS2 表达水平与病理分级的关系; C. YEATS2 表达水平与临床分期的关系; D. YEATS2 表达水平与 T 分期的关系。

图 3 YEATS2 表达水平与患者临床特征的关系

2.6 YEATS2 表达水平与 HCC 免疫治疗的关系见图 5。分析 YEATS2 表达与免疫检查点基因的关系, 结果显示, YEATS2 表达与 23 种免疫检查点基因呈正相关 ($r=0.20 \sim 0.46$, 均 $P < 0.05$), 而 YEATS2 表达与 ADORA2A 和 IDO2 呈负相关。表明 YEATS2 可成为预测 HCC 免疫治疗效果的生物

标志物。分析 YEATS2 高、低表达组与药物敏感度的关系。结果显示, YEATS2 高表达组患者对卡博替尼(XL-184) ($P=2.1e-05$)、林西替尼($P=2.3e-04$)、多柔比星($P=7e-05$)和环巴胺($P=3.8e-10$)的敏感度高于低表达组患者。表明 YEATS2 高表达患者对上述药物疗效好。



注: 红色 (正相关), 蓝色 (负相关)

图5 YEATS2 表达水平与免疫检查点的关系

3 讨论

肝细胞癌(HCC)是常见的恶性肿瘤之一, 因其异质性和耐药性的特点, 导致 HCC 患者死亡率居高不下^[7]。目前基因组学、蛋白质组学、转录组学等多组学技术的发展已经取得了成就, 发现了许多与 HCC 恶性转化相关的分子生物标志物, 可以有效地预测患者的临床预后和治疗效果^[8]。同时, 肿瘤免疫治疗的突破也为晚期肿瘤患者的治疗提供了新途径, 但是 HCC 患者的预后仍然不令人满意^[9-10]。因此, 研究 HCC 中异常表达的基因及潜在作用机制, 对发现 HCC 的新治疗靶点至关重要。

YEATS 结构域是根据最初发现 (Yaf9, ENL, AF9, Taf14, Sas5) 含有此结构域的蛋白所命名, 是一种最新发现的组蛋白翻译后修饰阅读器, 具有染色质重塑、组蛋白修饰、转录调控和 DNA 修复功能^[11]。YEATS2, ENL, AF9 和 GAS41 是已知含有 YEATS 结构域的四种蛋白, 被广泛认为是表观遗传调控因子, 在人类肿瘤发展中具有重要作用^[12]。YEATS2 通过与 ATAC 的组蛋白乙酰转移酶相互作用,

并选择性与组蛋白乙酰赖氨酸残基结合, 在组蛋白乙酰化识别过程中起关键作用^[13]。越来越多的研究表明 YEATS2 在多种肿瘤组织中异常表达, 促进肿瘤的生长、发展。例如, 在非小细胞肺癌中, YEATS2 作为组蛋白解读者与乙酰化组蛋白 H3 结合, 同时又与 H3K27 乙酰化共定位在转录活性基因的启动子上, 影响肺癌细胞的转录程序^[5]; 在头颈部鳞状细胞癌中, 通过敲除 YEATS2 可抑制肿瘤细胞的增殖和细胞凋亡, 削弱其迁移和侵袭的能力^[14]; 在胰腺癌中, YEATS2 作为 HIF1 α 的靶基因, 通过调节 TAK1/NF- κ B 通路影响 NF- κ B 活性, 促进胰腺癌的进展^[15-16]。以上研究可以推测 YEATS2 在 HCC 组织中表达升高, 促进 HCC 的发生、发展。因此, YEATS2 有望成为 HCC 的治疗靶标。

为了进一步探索 YEATS2 在 HCC 中的作用, 本研究首先采用 TCGA 数据库分析, 发现 HCC 组织中 YEATS2 表达高于正常组织。接着利用 HPA 数据库对上述结果进行验证, 发现 HCC 组织中 YEATS2 蛋白表达高于正常组织, 且其高表达与临

床分期、病理分级及 T 分期显著相关。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, 高表达的 YEATS2 可明显缩短 HCC 患者的 OS 和 FPS, 表明 YEATS2 高表达患者预后较差, 低表达患者预后较好。COX 回归分析发现 YEATS2 是预测不良预后的独立危险因素。这与已有研究结论一致^[6,17]。通过 GO 和 KEGG 富集分析发现, YEATS2 主要参与 TME 中免疫细胞、免疫反应及药物耐药等途径, 涉及的部分分子途径与已有研究一致^[18]。表明 YEATS2 可能在 HCC 发生、发展中起重要作用, 有望成为新的诊断和预后生物标志物。TME 是推动 HCC 发生、发展的关键因素, 主要是通过招募抑制性免疫细胞(肿瘤相关巨噬细胞)、髓系抑制细胞、调节性 T 细胞、抗肿瘤效应细胞(NK 细胞)和树突状细胞, 释放细胞因子和趋化因子相互作用, 促使肝癌细胞侵袭、转移、血管生成和免疫逃逸^[19]。因此, TME 的免疫评分预示着肿瘤患者的预后和免疫治疗效果, 通过分析 TME 免疫细胞的信息, 有助于改善早期肿瘤风险分层以及治疗后的预后分析^[20]。通过“ESTIMATE”算法分析 YEATS2 表达水平与 TME 的关系, 发现 YEATS2 高表达组的免疫细胞占比增加。这表明 YEATS2 可能影响 HCC 患者的 TME, 对预测患者的预后和免疫治疗效果有重要意义。这与 WANG 等^[21]研究结论是一致的。通过进一步研究 YEATS2 表达与 TIICs 浸润水平的关系发现, HCC 中 YEATS2 表达与 M0 型巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、浆细胞和单核细胞浸润水平有关, 而 M0 型巨噬细胞和 CD8⁺T 细胞与机体免疫密切相关, 例如: M0 型巨噬细胞与临床病理特征、TIICs、免疫检查点抑制靶点、药物敏感度均呈正相关, 表明其可用于预测 HCC 患者临床预后和免疫治疗效果^[22], 抑制 CD8⁺T 细胞的谷氨酰胺代谢, 促进肿瘤浸润性 CD8⁺T 细胞富集增强免疫治疗的疗效^[23]。另一方面, 肿瘤细胞通过免疫检查点伪装成正常细胞逃避免疫监视, 而阻断免疫检查点能起到抗肿瘤免疫反应作用^[24]。其中 PD-1/PD-L1 和 CTLA4 免疫检查点在肿瘤免疫逃逸中扮演着重要角色, 这与促进 CD8⁺T 细胞凋亡有关^[25-26]。由此推测 YEATS2 可能通过免疫逃逸机制, 促进 HCC 发生、发展。通过进一步研究发现 YEATS2 表达与多种免疫检查点基因表达相关, 表明 YEATS2 影响 TME 免疫活性, 可能是 TME 免疫状态的生物标志物。另外, 生物标志物识别耐药基因能够有效预测免疫药物治疗效果^[27]。接着对 YEATS2 与药物敏感度的相关性进行研究, 结果显示 YEATS2 表达水平与抗癌药物卡博替尼、林西替尼、多柔比星和环巴胺的敏感度呈正相关。其中, 卡博替尼能够增强抗 PD1 活性,

诱导中性粒细胞在 HCC 中发生免疫应答^[28]; 林西替尼具有广泛的抗肿瘤活性, 可以抑制结直肠癌和多发性骨髓瘤等的进展^[29-30]; 多柔比星促使免疫原性细胞死亡从而增强 HCC 免疫治疗效果^[31]; 环巴胺通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导细胞凋亡起到抗肿瘤作用^[32]。由此可知 YEATS2 在 HCC 中表达升高能够增加肿瘤细胞对以上抗癌药物的敏感度, 为其药物开发提供理论依据。

综上所述, 本研究从 mRNA 和蛋白水平中发现 YEATS2 在肝癌组织中高表达, 其表达水平与 HCC 患者的预后、HCC 的发生发展等密切相关。说明 YEATS2 在 HCC 临床早期诊断、预后和免疫治疗方面具有较高的价值。但本研究仅基于 TCGA 数据库进行挖掘分析, 未使用本院 HCC 患者病理标本进行实验验证, 存在一定的局限性, 未来仍需对 YEATS2 在 HCC 的作用及机制进行深入探索和研究。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA-A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] HLADY R A, SATHYANARAYAN A, THOMPSON J J, et al. Integrating the epigenome to identify drivers of hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2019, 69(2): 639-652.
- [3] ZHAO Dan, LI Yuanyuan, XIONG Xiaozhe, et al. YEATS domain-a histone acylation reader in health and disease[J]. Journal of Molecular Biology, 2017, 429(13): 1994-2002.
- [4] ZHAO Dan, GUAN Haipeng, ZHAO Shuai, et al. YEATS2 is a selective histone crotonylation reader[J]. Cell Research, 2016, 26(5): 629-632.
- [5] MI Wenyi, GUAN Haipeng, LYU Jie, et al. YEATS2 links histone acetylation to tumorigenesis of non-small cell lung cancer[J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 1088.
- [6] 李世超, 许文娟, 王玉兰. YEATS2 在肝细胞癌中的表达及临床意义 [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(3): 297-302.
LI Shichao, XU Wenjuan, WANG Yulan. Expression of YEATS2 in hepatocellular carcinoma and its clinical significance[J]. Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment, 2020, 12(3): 297-302.
- [7] HEINRICH S, CRAIG A J, MA Lichun, et al. Understanding tumour cell heterogeneity and its implication for immunotherapy in liver cancer using single-cell analysis[J]. Journal of Hepatology, 2021, 74(3): 700-715.
- [8] SIA D, VILLANUEVA A, FRIEDMAN S L, et al. Liver cancer cell of origin, molecular class, and effects on patient prognosis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4):

- 745-761.
- [9] KENNEDY L B, SALAMA A K S. A review of cancer immunotherapy toxicity[J]. *CA-A Cancer Journal for Clinicians*, 2020, 70(2): 86-104.
- [10] ROSATO P C, WIJEYESINGHE S, STOLLEY J M, et al. Virus-specific memory T cells populate tumors and can be repurposed for tumor immunotherapy[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 567.
- [11] PATEL D J, WANG Zhanxin. Readout of epigenetic modifications[J]. *Annual Review of Biochemistry*, 2013, 82: 81-118.
- [12] LUGER K, MÄDER A W, RICHMOND R K, et al. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution[J]. *Nature*, 1997, 389(6648): 251-260.
- [13] WANG Yuanliang, FAIOLA F, XU Muyu, et al. Human ATAC is a GCN5/PCAF-containing acetylase complex with a novel NC2-like histone fold module that interacts with the TATA-binding protein[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2008, 283(49): 33808-33815.
- [14] SHA Tong, LI Jia, SUN Shiqun, et al. YEATS domain-containing 2 (YEATS2), targeted by microRNA miR-378a-5p, regulates growth and metastasis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Bioenginccred*, 2021, 12(1): 7286-7296.
- [15] ZENG Zhirui, LEI Shan, HE Zhiwei, et al. YEATS2 is a target of HIF1 α and promotes pancreatic cancer cell proliferation and migration[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2021, 236(3): 2087-2098.
- [16] SHENG Hao, ZHENG Fang, LAN Tian, et al. YEATS2 regulates the activation of TAK1/NF- κ B pathway and is critical for pancreatic ductal adenocarcinoma cell survival[J]. *Cell Biology and Toxicology*, 2023, 39(3): 1-16.
- [17] LIU Xin, HU Yi, LI Cairong, et al. Overexpression of YEATS2 remodels the extracellular matrix to promote hepatocellular carcinoma progression via the PI3K/AKT pathway[J]. *Cancers*, 2023, 15(6): 1850.
- [18] ZHANG Peng, TAN Xiaodong, ZHANG Daoqiang, et al. Development and validation of a set of novel and robust 4-lncRNA-based nomogram predicting prostate cancer survival by bioinformatics analysis[J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0249951.
- [19] ZHOU Jingyi, WANG Weiyu, LI Qi. Potential therapeutic targets in the tumor microenvironment of hepatocellular carcinoma: reversing the protumor effect of tumor-associated macrophages[J]. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 2021, 40(1): 73.
- [20] 孙飞, 黎春明. 基于免疫细胞组织浸润的免疫评分模型预测前列腺癌免疫治疗效果及预后分析研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 189-194.
- SUN Fei, LI Chunming. Prediction of immunotherapy effect and prognosis of prostate cancer based on immune cell tissue infiltration immune score model [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 189-194.
- [21] WANG Haiqiang, LU Xiyan, CHEN Jiakuan. Construction and experimental validation of an acetylation-related gene signature to evaluate the recurrence and immunotherapeutic response in early-stage lung adenocarcinoma[J]. *BMC Medical Genomics*, 2022, 15(1): 254.
- [22] ZHANG Yiya, ZOU Ju, CHEN Ruochan. An M0 macrophage-related prognostic model for hepatocellular carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 791.
- [23] CHEN Jianfei, WANG Rui, LIU Zhongliang, et al. Unbalanced glutamine partitioning between CD8 T⁺ cells and cancer cells accompanied by immune cell dysfunction in hepatocellular carcinoma[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3924.
- [24] LI Bin, CHAN H L, CHEN Pingping. Immune checkpoint inhibitors: basics and challenges[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(17): 3009-3025.
- [25] CHANG H, JUNG W, KIM A, et al. Expression and prognostic significance of programmed death protein 1 and programmed death ligand-1, and cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4 in hepatocellular carcinoma[J]. *APMIS*, 2017, 125(8): 690-698.
- [26] DAI Xiaomeng, XUE Jun, HU Jianli, et al. Positive expression of programmed death ligand 1 in peritumoral liver tissue is associated with poor survival after curative resection of hepatocellular carcinoma[J]. *Translational Oncology*, 2017, 10(4): 511-517.
- [27] HUANG Poshuan, WANG Lingyu, WANG Yiwen, et al. Evaluation and application of drug resistance by biomarkers in the clinical treatment of liver cancer[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 869.
- [28] ESTEBAN-FABRÓ R, WILLOUGHBY C E, PIQUÉ-GILI M, et al. Cabozantinib enhances anti-PD1 activity and elicits a neutrophil-based immune response in hepatocellular carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2022, 28(11): 2449-2460.
- [29] GUO Yu, MEHRABI NASAB E, HASSANPOUR F, et al. Linsitinib and aspirin as the IGF1-R antagonists, inhibit regorafenib-resistant chemotherapy in colon cancer[J]. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2022, 29(2): 872-877.
- [30] KHAN S, LEBLANC R, GYGER M, et al. A phase-I trial of linsitinib (OSI-906) in combination with bortezomib and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia & Lymphoma*, 2021, 62(7): 1721-1729.
- [31] CHEN Yang, ZENG Linyuan, ZHU Hongzhang, et al. Ferritin nanocaged doxorubicin potentiates chem-immunotherapy against hepatocellular carcinoma via immunogenic cell death[J]. *Small Methods*, 2023, 7(5): e2201086.
- [32] PENG Zhipeng, HUANG Shanfu, LI Junjun, et al. The effects of hedgehog signaling pathway on the proliferation and apoptosis of melanoma cells[J]. *Journal of Oncology*, 2022, 2022: 4984866.

收稿日期: 2023-11-20

修回日期: 2024-01-07