

本文引文格式:覃燕,杨迪,覃花杏,等. TACC3 mRNA在乳腺癌中的表达及其基因富集分析[J]. 右江民族医学院学报, 2020, 42(4): 423-426, 431.

【论著与临床报道】

TACC3 mRNA在乳腺癌中的表达及其基因富集分析

覃燕¹, 杨迪², 覃花杏³, 罗前颖¹

1. 右江民族医学院护理学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院小儿外科, 广西 百色 533000;
3. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000)

摘要:目的 分析 TACC3 mRNA 在乳腺癌中的表达水平及其与预后的关系;探讨 TACC3 mRNA 表达与乳腺癌患者临床资料的关系;运用 GSEA 基因富集分析方法预测 TACC3 所调控可能影响乳腺癌发展的基因集。**方法** 登录 GEO 数据库下载并收集与乳腺癌相关的基因表达谱 GSE42568 及对应的临床信息,分析在 GSE42568 数据中 104 例乳腺癌和 17 例正常乳腺组织样本 TACC3 mRNA 表达的差异、临床资料及预后;利用 GSEA 基因富集分析的方法预测受 TACC3 调控的相关基因。**结果** TACC3 mRNA 在乳腺癌组织中呈高表达,差异具有统计学意义($P=0.001$);TACC3 mRNA 在不同年龄、肿瘤分级、淋巴结转移、雌激素受体、T 分期组间的表达均无差异($P>0.05$);生存分析中,高表达 TACC3 mRNA 的患者总体生存期低于低表达患者($P=0.009$);TACC3 mRNA 高表达样本富集了细胞周期、DNA 复制、RNA 降解、原发性免疫缺陷、T 细胞受体信号通路、剪接体等相关基因集。**结论** TACC3 mRNA 在乳腺癌中高表达,TACC3 与乳腺癌患者的预后有关,有可能成为乳腺癌的新诊疗靶点。

关键词: 乳腺肿瘤;TACC3;预后;基因集

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2020)04-0423-05
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2020.04.005

Expression of TACC3 mRNA in breast cancer and its gene set enrichment analysis

Qin Yan¹, Yang Di², Qin Huaxing³, Luo Qianying¹

1. School of Nursing, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Department of Pediatric Surgery, Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
3. Graduate School of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To analyze the expression level of TACC3 mRNA in breast cancer and its relationship with prognosis, and to investigate the relationship between TACC3 mRNA expression and clinical data of breast cancer patients. Gene set enrichment analysis (GSEA) was used to predict the gene set regulated by TACC3 that may affect the development of breast cancer. **Methods** The expression profile GSE42568 and corresponding clinical information related to breast cancer were collected from GEO database. TACC3 mRNA expression differences, clinical data and prognosis of 104 breast cancer and 17 normal breast tissue samples from GSE42568 data were analyzed. Related genes regulated by TACC3 were predicted through GSEA. **Results** TACC3 mRNA was highly expressed in breast cancer tissues, the difference was statistically significant ($P=0.001$). There was no difference in TACC3 mRNA expression among groups with different age, tumor

基金项目:广西百色市科学研究与技术开发计划项目(百科技项目 20193125)

第一作者简介:覃燕(1991-),女,硕士,助教,研究方向:外科护理临床与基础研究,E-mail:121326304@qq.com

通讯作者简介:罗前颖(1964-),女,本科,主任护师,研究方向:外科护理临床与基础研究,E-mail:1265297183@qq.com

grade, lymph node metastasis, estrogen receptor and T stage ($P > 0.05$). In the survival analysis, the overall survival time of the patients with high expression of TACC3 mRNA was shorter than that of the patients with low expression of TACC3 mRNA ($P = 0.009$). The high expression samples of TACC3 mRNA were enriched in cell cycle, DNA replication, RNA degradation, primary immune deficiency, T cell receptor signaling pathway, spliceosome and other related gene sets. **Conclusion** TACC3 mRNA is highly expressed in breast cancer. TACC3 is related to the prognosis of breast cancer patients and may become a new target for the diagnosis and treatment of breast cancer.

Key words: breast tumor; TACC3; prognosis; gene sets

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,是女性肿瘤患者中发病率最高的肿瘤之一,乳腺癌的发病目前已呈年轻化趋势,已经成为危害女性健康头号杀手^[1]。在常规手术、化疗等治疗后如果出现复发或者转移,乳腺癌患者的预后往往不良,特别是乳腺癌的治疗进入分子分型的时代,三阴性乳腺癌在早期已经出现转移并且对化疗耐药,死亡风险明显高于其他类型的乳腺癌患者^[2],严重威胁着女性的生命。因此寻找一种敏感性高的指标对乳腺癌的诊疗具有重要意义。

转录相关酸性卷曲蛋白 3 (transforming acidic coiled coil protein 3, TACC3) 是 TACC 家族的重要成员,作为一种非机动微管相关蛋白 (microtubule-associated protein, MAP) 定位于细胞中心体,对有丝分裂纺锤体的稳定性有重要的意义^[3-4]。多个研究发现, TACC3 的 mRNA 在多种癌组织中表达高于癌旁组织或者正常组织,并且高表达 TACC3 的癌症患者预后较低表达的癌症患者预后差^[5-8]。而 TACC3 在乳腺癌的研究中发现, TACC3 在乳腺癌组织中呈高表达^[9]。最新研究发现, TACC3 可作为乳腺癌独立的预后因素^[10]。近年的基础研究发现 TACC3 能促进癌细胞增值及癌细胞迁移,与癌症的发展具有密切的关系^[7-8, 11]。然而关于 TACC3 是否能够调控相关基因而影响乳腺癌的发生发展报道较少。因此,本研究利用美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 的基因表达汇编 (Gene Expression Omnibus, GEO) 公共数据集,探讨 TACC3 的 mRNA 水平在乳腺癌中的表达和临床价值,探寻 TACC3 参与乳腺癌发生发展可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 数据收集 在 NCBI 上的 GEO (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 公共数据库中下载与乳腺癌相关的 GSE42568 的基因表达谱数据 series matrix 数据文件。GSE42568^[12] 总共有 121 例样本数据集,其中 104 例癌组织与 17 例正常组织。数据集中以探针信号强度反映基因的相对表达量,且数据集中附带有数据相应的临床信息及预后资料。

1.2 临床相关性研究 运用 R 语言将 GSE42568 表达谱数据进行归一化处理,其中以探针名代表的基因表达量转化为以基因名表示每个基因。GSE42568 表达谱数据中附带的临床资料包括数据中每一个乳腺癌患者的年龄、肿瘤分级、淋巴结状态、雌激素受体状态、T 分期等临床信息,以及总生存时间等生存分析数据,可进一步进行临床数据相关分析及生存分析。结合目前较常用表达谱数据单基因分析方法,104 例乳腺癌样本以 TACC3 mRNA 的表达水平进行高低排序,取中位值 6.6588175 将其分为 52 例 TACC3 mRNA 高表达组和 52 例 TACC3 mRNA 低表达组,并分析两组的乳腺癌患者的生存时间是否有差异。

1.3 基因富集分析 (GSEA) 在 GSEA 网站下载 GSEA2-2.2.3 (JAVA 版本),将 GSE42568 数据集导入 GSEA 软件。参照基因集由 GSEA 网站 MsigDB 数据库中提供与生物信号传导相关的基因集,按照 default weighted enrichment statistic 的方法,每次分析重复 1000 次。在 GSEA 结果中,ES (enrichment score) 表示 GSEA 基因富集评分, NES (normalized enrichment score) 表示归一化后的基因富集评分, FDR (false discovery rates) 是多重假设检验校正后的 P 值, GSEA 采用 NES 的绝对值 $|NES| \geq 1.0$ 、 $P < 0.05$ 及 $FDR < 0.25$ 对结果进行过滤。

1.4 作图及统计学处理 在 GraphPad Prism 5.0 和 SPSS18.0 中,运用 t 检验分析 TACC3 mRNA 在乳腺癌与正常组织中表达的差异;运用 χ^2 检验分析 104 例乳腺癌临床资料与 TACC3 mRNA 表达量有无差异;生存分析采用 Kaplan-Meier 法 Log-rank 检验,上述统计学方法 $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义;在 GSEA 中, $P < 0.05$ 以及 < 0.25 的基因集作为显著基因集结果。

2 结果

2.1 TACC3 在乳腺癌中的表达 GSE42568 包含 104 例乳腺癌组织和 17 例正常组织的表达谱数据, TACC3 的 mRNA 水平在癌组织的表达 (中位值 6.658817) 显著高于正常组织 (中位值 4.895719), 差异具有统计学意义 ($t = -5.912$, $P = 0.001$, 见图 1)。

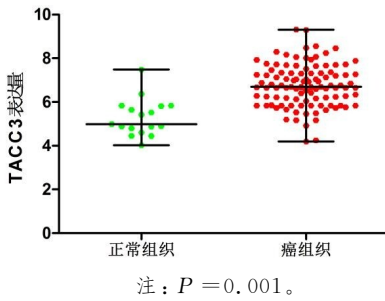


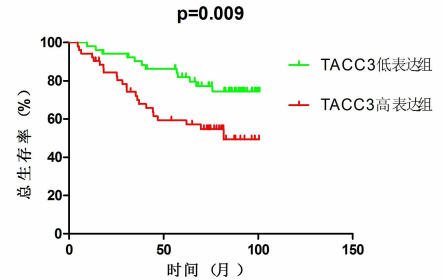
图 1 TACC3 在乳腺癌组织及正常组织中的表达

2.2 TACC3 与乳腺癌的临床资料的关系 在 GSE42568 中, TACC3 mRNA 与乳腺癌患者的年龄、病理分级、淋巴结转移状态、雌激素受体状态、T 分期差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 TACC3 表达水平与乳腺癌临床资料的关系

项目	n	TACC3		χ^2	P
		高表达	低表达		
年龄/岁				0.624	0.430
≤55	46	25	21		
>55	58	27	31		
病理分级				3.117	0.078
I + II	51	30	21		
III	53	22	31		
淋巴结				0.353	0.553
阳性	59	28	31		
阴性	45	24	21		
雌激素受体				0.680	0.410
阳性	68	36	32		
阴性	36	16	20		
T 分期				0.043	0.836
I	35	18	17		
II + III	69	34	35		

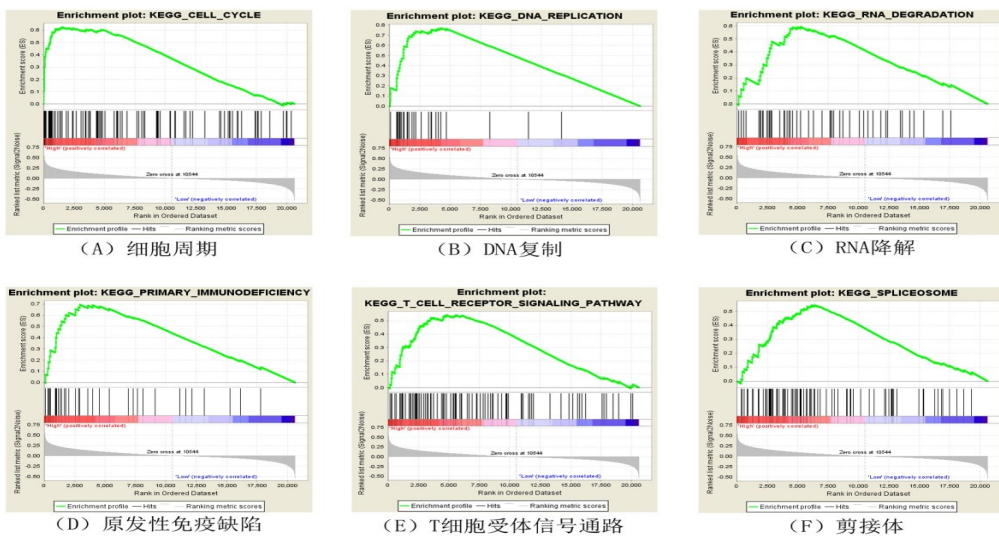
2.3 TACC3 与乳腺癌预后的关系 结合 GSE42568 数据库提供的临床预后资料, 在总生存分析中乳腺癌中 52 例高表达 TACC3 mRNA 患者(中位生存时间 79 个月)较 52 例低表达组(中位生存时间 82 个月)生存时间短, 差异具有统计学意义 ($\text{Log-Rank} = 6.806, P = 0.009$, 见图 2)。以上结果说明乳腺癌中高表达 TACC3 mRNA 与乳腺癌患者的生存相关, 提示 TACC3 在乳腺癌中可能能够影响乳腺癌患者生存时间。



注: $\text{Log-Rank} = 6.806, P = 0.009$ 。

图 2 GSE42568 中 TACC3 不同表达水平的乳腺癌病人的总体生存率

2.4 TACC3 (GSEA) 基因富集分析 了解 TACC3 mRNA 在乳腺癌中与患者预后的关系之后, 通过运用 GSEA 分析 TACC3 推断乳腺癌进展的可能方式。结果发现在 TACC3 高表达的肿瘤样本中富集了细胞周期、DNA 复制、RNA 降解、原发性免疫缺陷、T 细胞受体信号通路、剪接体等基因集(见图 3), TACC3 可能通过调节肿瘤细胞的细胞周期、DNA 复制, 免疫缺陷等方式影响乳腺癌细胞的发生发展。



注: (A) 细胞周期: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.63, \text{NES} = 2.32$; (B) DNA 复制: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.77, \text{NES} = 2.35$; (C) RNA 降解: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.59, \text{NES} = 1.94$; (D) 原发性免疫缺陷: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.70, \text{NES} = 2.09$; (E) T 细胞受体信号通路: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.54, \text{NES} = 1.99$; (F) 剪接体: $P < 0.001, \text{FDR} = 0.000, \text{ES} = 0.55, \text{NES} = 1.94$ 。

图 3 GSEA 分析 TACC3 高表达的乳腺癌样本富集

3 讨论

乳腺癌是女性肿瘤发病率最高的肿瘤之一,严重影响着全世界女性的生活健康,因此,对乳腺癌发病及进展机制的研究具有重大的意义。TACC3 是 TACC 家族的重要成员,作为一种非机动微管相关蛋白定位于细胞中心体,在癌症的研究中具有重要价值。

本研究利用 GEO 数据库 GSE42568 表达谱数据分析了 TACC3 在乳腺癌中表达高于正常组织,证实 TACC3 有可能是乳腺癌的致癌基因,同时发现高表达 TACC3 mRNA 乳腺癌患者的预后较差,本研究结果与 2018 年 Song H 等^[13]的研究结果相似,运用 PCR、免疫组化、WB 检测 TACC3 在乳腺癌中表达发现, TACC3 mRNA 水平在乳腺癌中高表达,而免疫组化结果 TACC3 在乳腺癌中表达与淋巴结转移具有相关性,PCR 及免疫组化结果均提示高表达 TACC3 患者预后差。2012 年,候婧等^[14]研究发现,乳腺癌中 TACC3 的 mRNA 水平及蛋白水平均高于癌旁组织,并且 TACC3 mRNA 水平与乳腺癌患者的肿瘤大小、分化程度、淋巴结转移、p53 表达具有一定程度影响,研究结果与本研究结果相似,进一步证实 TACC3 mRNA 在乳腺癌组织中高表达。

证实了 TACC3 mRNA 与乳腺癌生存有关之后,本研究利用 GSEA 软件预测了 TACC3 基因在乳腺癌中可能调控的基因集,探讨 TACC3 可能影响乳腺癌的机制,结果发现富集的基因集有:细胞周期、DNA 复制、RNA 降解、原发性免疫缺陷、T 细胞受体信号通路、剪接体等基因集, TACC3 可能通过调节肿瘤细胞的细胞周期,参考 DNA 复制,免疫缺陷等影响乳腺癌的发病进展。TACC3 在癌症的机制分析中发现, TACC3 与 FGFR3 呈协同作用,并且 TACC3 与 FGFR3 主要以 FGFR3-TACC3 融合基因在癌症中发挥作用^[15]。在鼻咽癌中 FGFR3-TACC3 具备致癌作用,表明 FGFR3-TACC3 可能是有用的诊断标记及治疗靶标^[16]。2015 年 Carneiro BA 等^[17]在文章中报告了 3 例宫颈癌中发现 FGFR3-TACC3 基因融合,在最近研究中,在宫颈癌中的全面基因组分析发现融合、激活 FGFR 通路被认为对宫颈癌具有致癌作用,并认为 FGFR3-TACC3 是治疗宫颈癌的一个潜在的新靶点^[18]。关于 TACC3 在乳腺癌中的研究中,Ha GH 等的研究揭示了 TACC3 高表达可能与乳腺癌的发生发展相关, TACC3 被认为是乳腺癌相关基因一个新的修饰点^[19-20]。研究发现^[21], TACC3 还可能通过调控 NOTCH 通路介导乳腺上皮细胞及血管的生成。以上关于 TACC3 的研究揭示了 TACC3 在肿瘤发生发展起到的作用,提示 TACC3 具有潜在的临床价值。

总之,本研究通过利用 GEO 公共数据库

GSE42568 表达谱数据对 TACC3 mRNA 表达水平对乳腺癌患者预后进行探讨,证实了 TACC3 高表达的乳腺癌患者具有较差的预后,并可能调控等相关基因集。同时不足之处在于 GEO 表达谱数据集都是 mRNA 水平数据,无法完全代表 TACC3 在乳腺癌表达情况,而且 GSE42568 附带的临床资料不全,缺乏完整的乳腺癌分子型数据等。本研究目的在于为接下来对 TACC3 基因的临床研究及基础研究提供线索和依据。

参考文献:

- [1] Linos E, Spanos D, Rosner BA, et al. Effects of reproductive and demographic changes on breast cancer incidence in China; a modeling analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(19):1352-1360.
- [2] Bouchalova K, Kharaiashvili G, Bouchal J, et al. Triple negative breast cancer-BCL2 in prognosis and prediction. Review[J]. *Current drug targets*, 2014, 15(12):1166-1175.
- [3] Gergely F, Karlsson C, Still I, et al. The TACC domain identifies a family of centrosomal proteins that can interact with microtubules[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(26):14352-14357.
- [4] Bellanger JM, Carter JC, Phillips JB, et al. ZYG-9, TAC-1 and ZYG-8 together ensure correct microtubule function throughout the cell cycle of *C. elegans* embryos[J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 16):2963-2973.
- [5] Jiang F, Kuang B, Que Y, et al. The clinical significance of transforming acidic coiled-coil protein 3 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(1):436-446.
- [6] Yun M, Rong J, Lin ZR, et al. High expression of transforming acidic coiled coil-containing protein 3 strongly correlates with aggressive characteristics and poor prognosis of gastric cancer[J]. *Oncol Rep*, 2015, 34(3):1397-1405.
- [7] Nahm JH, Kim H, Lee H, et al. Transforming acidic coiled-coil-containing protein 3 (TACC3) overexpression in hepatocellular carcinomas is associated with "stemness" and epithelial-mesenchymal transition-related marker expression and a poor prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1):393-403.
- [8] Huang Z-L, Lin Z-R, Xiao Y-R, et al. High expression of TACC3 in esophageal squamous cell carcinoma correlates with poor prognosis[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(9):6850-6861.
- [9] Conte N, Delaval B, Ginestier C, et al. TACC1-chTOG-Aurora A protein complex in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2003, 22(50):8102-8116.

(下转第 431 页)

- 位性病变影像特点及临床价值[J]. 医学影像学杂志, 2017, 27(10):1970-1973.
- [5] 刘振明. 69 例良性前列腺增生症患者经尿道等离子前列腺剜除术疗效分析[J]. 右江民族医学院学报, 2015, 37(4):559-561.
- [6] 秦凌辉, 徐光勇, 张荣贵, 等. IPSS 与前列腺体积、前列腺膀胱内突出度、最大尿流率、残余尿及体重指数相关性的研究价值[J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(3):45-48.
- [7] 张继伟, 夏溟. 小体积良性前列腺增生引起膀胱出口梗阻的手术治疗[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(4):339-342.
- [8] 刘和谦, 陶凌松, 陈弋生, 等. 经尿道等离子前列腺切除术治疗小体积前列腺增生的疗效分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2020, 25(1):59-62.
- [9] 王宁华, 董锐, 袁静, 等. 小体积前列腺增生的手术治疗[J]. 当代医学, 2018, 24(4):131-132.
- [10] 孟璐, 赵一婷, 牛旺, 等. 实时超声弹性成像技术鉴别诊断子宫肌瘤和子宫腺肌瘤[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(6):919-922.
- [11] 卢露, 闫雪, 廖新红, 等. 常规超声联合超声弹性成像在小儿先天性肌性斜颈诊断中的应用[J]. 右江民族医学院学报, 2018, 40(1):62-64.
- [12] 关义满, 房勤茂, 张博, 等. 剪切波弹性成像技术在前列腺增生药物治疗效果评价中的应用[J]. 河北医药, 2020, 42(3):427-429, 433.
- [13] 刘媛, 魏军平. 超声弹性成像诊断甲状腺结节的研究进展[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(11):3-5, 46.
- [14] 王晓静, 王岩青. 腹部加压法在经直肠超声前列腺弹性成像中的改良试验[J]. 临床医学, 2015, 35(4):38-39.
- [15] 龙俊, 杨正春. 超声弹性成像在宫颈病变中的应用进展[J]. 临床超声医学杂志, 2015, 17(10):693-695.

收稿日期:2020-02-19;修回日期:2020-03-22

(上接第 426 页)

- [10] Song H, Liu C, Shen N, et al. Overexpression of TACC3 in Breast Cancer Associates With Poor Prognosis[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018, 26(2):113-119.
- [11] Zhou D-S, Wang H-B, Zhou Z-G, et al. TACC3 promotes stemness and is a potential therapeutic target in hepatocellular carcinoma[J]. Oncotarget, 2015, 6(27):24163-24177.
- [12] Clarke C, Madden SF, Doolan P, et al. Correlating transcriptional networks to breast cancer survival: a large-scale coexpression analysis[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(10):2300-2308.
- [13] Song H, Liu C, Shen N, et al. Overexpression of TACC3 in Breast Cancer Associates With Poor Prognosis[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2018, 26(2):113-119.
- [14] 侯婧, 刘胜春, 李鹏鹏, 等. TACC3 mRNA 及蛋白在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(20):1535-1538.
- [15] Gergely F, Draviam VM, Raff JW. The ch-TOG/XMAP215 protein is essential for spindle pole organization in human somatic cells[J]. Genes Dev, 2003, 17(3):336-341.
- [16] Yuan L, Liu ZH, Lin ZR, et al. Recurrent FGFR3-TACC3 fusion gene in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Biol Ther, 2014, 15(12):1613-1621.
- [17] Carneiro BA, Elvin JA, Kamath SD, et al. FGFR3-TACC3: A novel gene fusion in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol Rep, 2015, 13:53-56.
- [18] Nelson KN, Meyer AN, Siari A, et al. Oncogenic Gene Fusion FGFR3-TACC3 Is Regulated by Tyrosine Phosphorylation[J]. Mol Cancer Res, 2016, 14(5):458-469.
- [19] Ha GH, Kim JL, Breuer EK. TACC3 is essential for EGF-mediated EMT in cervical cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(8):e70353.
- [20] Yim EK, Tong SY, Ho EM, et al. Anticancer effects on TACC3 by treatment of paclitaxel in HPV-18 positive cervical carcinoma cells[J]. Oncol Rep, 2009, 21(2):549-557.
- [21] Booth DG, Hood FE, Prior IA, et al. A TACC3/ch-TOG/clathrin complex stabilises kinetochore fibres by inter-microtubule bridging[J]. EMBO J, 2011, 30(5):906-919.

收稿日期:2020-03-13;修回日期:2020-04-03