

本文引文格式:黄江妮,马晶,王凡璐,等. IGKC在泛癌中的差异表达及其相关临床特性分析[J]. 右江民族医学院学报, 2023, 45(3):396-405, 423.

【论著与临床报道】

IGKC在泛癌中的差异表达及其相关临床特性分析

黄江妮¹, 马晶¹, 王凡璐¹, 丁浩¹, 钟浩华¹, 彭慧², 王居平^{1,3}

1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 福建医科大学附属第一医院福建省脑重大疾病与脑科学研究院, 福建 福州 350005;
3. 福建医科大学附属第一医院病理科, 福建 福州 350005

摘要:目的 通过生物信息学方法了解癌组织中免疫球蛋白轻链 kappa 恒定区 (immunoglobulin kappa constant, IGKC) 功能, 并从临床角度认识 IGKC 在癌症发生发展中所扮演的角色。方法 使用 UCSC、TCGA、GTEx、GEPIA2 等数据库从基因表达、预后分析、基因变异、免疫细胞分析、肿瘤干性、富集分析等角度对不同癌组织中的 IGKC 进行全面分析。结果 大多数癌组织中的 IGKC 表达水平显著高于正常组织, IGKC 表达水平显著升高与部分肿瘤患者预后、基因变异、肿瘤干性和免疫细胞浸润相关。IGKC 相互作用基因和共表达基因参与了 T 细胞受体信号通路、癌症中 PD-L1 表达和 PD-1 检查点通路和 Th1、Th2 和 Th17 细胞分化通路等多种信号通路。另外, 这些基因也参与了免疫应答、结合 U1/2/6 snRNP 和结合 T 细胞受体等多种生物过程。结论 IGKC 在多种癌组织中高表达, 在多种癌的 4 个病理阶段具有显著差异, 与患者预后之间存在相关性, IGKC 有望成为多种癌症新型生物标志物。

关键词: 免疫球蛋白轻链 kappa 恒定区; 泛癌; 预后; 基因变异; 免疫细胞分析

中图分类号: R739.5 文献标识码: A 文章编号: 1001-5817(2023)03-0396-11
doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.03.005

Analysis of differential expression of IGKC in pan-cancer and its clinical correlations

Huang Jiangni¹, Ma Jing¹, Wang Fanlu¹, Ding Hao¹, Zhong Haohua¹, Peng Hui², Wang Juping^{1,3}

1. Graduate School, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;
2. Fujian Institute of Brain Diseases and Brain Sciences, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China;
3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China)

Abstract: **Objective** To explore the function of immunoglobulin kappa constant (IGKC) in cancer tissues using bioinformatics methods and investigate the role of IGKC in cancer development from a clinical perspective. **Methods** Comprehensive analysis of IGKC was conducted in different cancer tissues using various databases such as UCSC, TCGA, GTEx, and GEPIA2, focusing on gene expression, prognostic analysis, genetic variations, immune cell analysis, tumor stemness, and enrichment analysis. **Results** IGKC expression was significantly higher in most cancer tissues compared to normal tissues. Elevated IGKC expression was associated with prognosis, genetic variations, tumor stemness, and immune cell infiltration in specific cancer patients. IGKC interacting genes and co-expressed genes were involved in multiple signaling pathways, including T cell receptor signaling, PD-L1 expression and PD-1 checkpoint pathways, and Th1, Th2, and Th17 cell differentiation pathways. Additionally, these genes were also implicated in immune response, binding U1/2/6 snRNP and binding T cell receptors, among other biological processes. **Conclusion** IGKC is highly expressed in various cancer tissues and exhibits significant differences across the four pathological stages of different cancers. Its expression is correlated with patient prognosis, suggesting that IGKC may serve as a potential novel biomarker

基金项目: 国家自然科学基金项目(82060528); 广西学术学位硕士研究生创新课题(YCSW2022452)

第一作者简介: 黄江妮(1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫, E-mail: jnihuang@163.com

通讯作者简介: 王居平(1976-), 男, 博士, 教授, 博士、硕士研究生导师, 研究方向: 肿瘤免疫, E-mail: juping0128@163.com

for various types of cancer.

Key words: immunoglobulin kappa constant; pan-cancer; prognosis; genetic variation; immunocell analysis

免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)是具有抗体活性或化学结构类似于抗体,由 B 淋巴细胞和浆细胞产生的球蛋白的总称。在体液免疫的识别阶段,膜结合的 Ig 作为受体,在 B 淋巴细胞与特定抗原结合后,触发其克隆扩增和分化为分泌 Ig 的浆细胞。分泌出的 Ig 介导体液免疫效应,结合并消除抗原。抗原结合位点通过重链可变结构域及其相关轻链可变结构域形成。它们在功能上分为结合抗原的可变结构域和指定效应器功能的恒定结构域。可变结构域是通过一系列复杂的基因重排事件产生的,然后在暴露于抗原后进行体细胞超突变,以使抗原亲和力成熟^[1]。Ig 轻链由 κ 链和 λ 链组成,可在正常人血清中检测到。例如, Ig 轻链可以使肥大细胞脱颗粒,分泌组胺等细胞介质,并产生快速毛发过敏反应^[2]。免疫球蛋白轻链 kappa 恒定区(immunoglobulin kappa constant, IGKC)是一个编码蛋白基因,含有 107 个氨基酸,分布于细胞膜和细胞外。IGKC 主要功能是结合抗原和 Ig 受体。IGKC 参与的信号通路包括:① Fc ϵ 受体 I 信号通路;② 活化 T 细胞核因子信号通路;③ 凝集素诱导补体信号体通路;④ 丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路;⑤ 胰岛素样生长因子 1 受体信号通路;⑥ CD16 信号通路;⑦ 肝素诱导的血小板减少信号通路。与 IGKC 相关的疾病包括免疫球蛋白 Kappa 轻链缺乏症、霍奇金淋巴瘤、多发性硬化症和淀粉样变性等^[3-5]。IGKC 被确定为包括乳腺癌(breast cancer, BC)在内的几种人类实体瘤的预后标志物和治疗靶点^[6-8]。目前关于肿瘤组织中 IGKC 功能的报道仍较少。

1 方法

1.1 IGKC 在肿瘤组织与正常组织中的表达

Sangerbox 3.0(<http://vip.sangerbox.com/>)是一个基于网络的生物信息学分析平台。该平台提供交互式可定制分析工具,包括各种相关分析、通路富集分析、加权相关网络分析等常用工具和功能。该平台建立了一个新的交互式绘图系统,允许用户调整图像中的参数,整合了 GEO、TCGA、GTE \times 等数据库,批量处理数据,提高了生物信息学研究的效率。通过以上 Sangerbox 3.0 平台,在 UCSC 数据库(<https://xenabrowser.net/>)中下载经统一标准化的泛癌数据集包括 TCGA、TARGET 和 GTE \times ,从中提取 IGKC 在各个样本中的表达数据,过滤表达水平为 0 的样本,对每一个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,剔除单个癌种中样本个数小于 3 个的癌种,最终获得了 34 个癌种的表达数据。使用 R 软件计算肿瘤组织和正常组织样本之间的表达差异,使用非配对 Wilcoxon 秩和检验和

添号秩次检验进行差异显著性分析,然后绘制不同癌症患者 IGKC 表达水平“豆荚图”。

1.2 IGKC 在肿瘤不同病理阶段的表达 分析 TCGA 数据库肿瘤样本中 IGKC 在肿瘤不同临床病理分期(T、N、M 和 Stage 分期)的表达。每个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 转换,剔除单个癌种中样本数量 < 3 的癌种,最终分别获得了 30、26、25 和 25 个癌种的表达数据。使用 R 软件计算不同临床分期样本中各肿瘤组织的 IGKC 表达差异,使用非配对的 Student's t-Test 进行两两之间的差异显著性分析,利用方差分析进行多组样本的差异检验,并绘制箱形图。

1.3 预后分析 通过 Sangerbox 3.0 平台,在 UCSC 数据库中下载了经统一标准化的泛癌数据集包括 TCGA、TARGET 和 GTE \times ,提取 IGKC 基因在各个样本中的表达数据。此外从先前发表在 Cell 上的 TCGA 预后研究中获得了高质量的 TCGA 的预后数据集^[9],以 TARGET 数据库中随访数据作为补充,过滤表达水平为 0 的样本并剔除随访时间短于 30 d 的样本,对每一个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,剔除单个癌种中样本个数小于 10 个的癌种,最终获得了 44 个癌种的表达数据及对应样本的 Overall survival 数据,绘制森林图及其下游的生存曲线。

1.4 基因突变分析 通过 Sangerbox 3.0 平台,在 UCSC 数据库中下载了经统一标准化的 TCGA 泛癌数据集,从中提取 IGKC 在各个样本中的表达数据,筛选样本主要来源于原发性血源性癌症和原发性肿瘤组织。此外,从 GDC(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)数据库下载经 MuTect2 软件处理的单核苷酸变异数据集,整合样本的突变数据和基因表达数据,过滤同义突变的样本,对每一个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,剔除单个肿瘤样本个数小于 3 个的癌种,最终获得了 9 个癌种的表达数据。使用 R 软件计算野生型和突变型肿瘤样本之间 IGKC 的差异表达,使用非配对 T 检验分析两组之间的差异显著性,绘制箱线图。

1.5 免疫细胞分析 通过 Sangerbox 3.0 平台,在 UCSC 数据库中下载经统一标准化的泛癌数据集包括 TCGA、TARGET 和 GTE \times ,从中提取 IGKC 在各个样本中的表达数据,对每一个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,此外还从中分别提取了每个肿瘤样本的基因表达谱,将表达谱映射到基因名上,利用 R 软件包 IOBR(0.99.9 版本)的 Timer 方法,根据基因表达重新评估了每个肿瘤患者的 B cell、T cell CD4、T cell CD8、Neutrophil、Macrophage、DC 浸润评分,绘制热图。

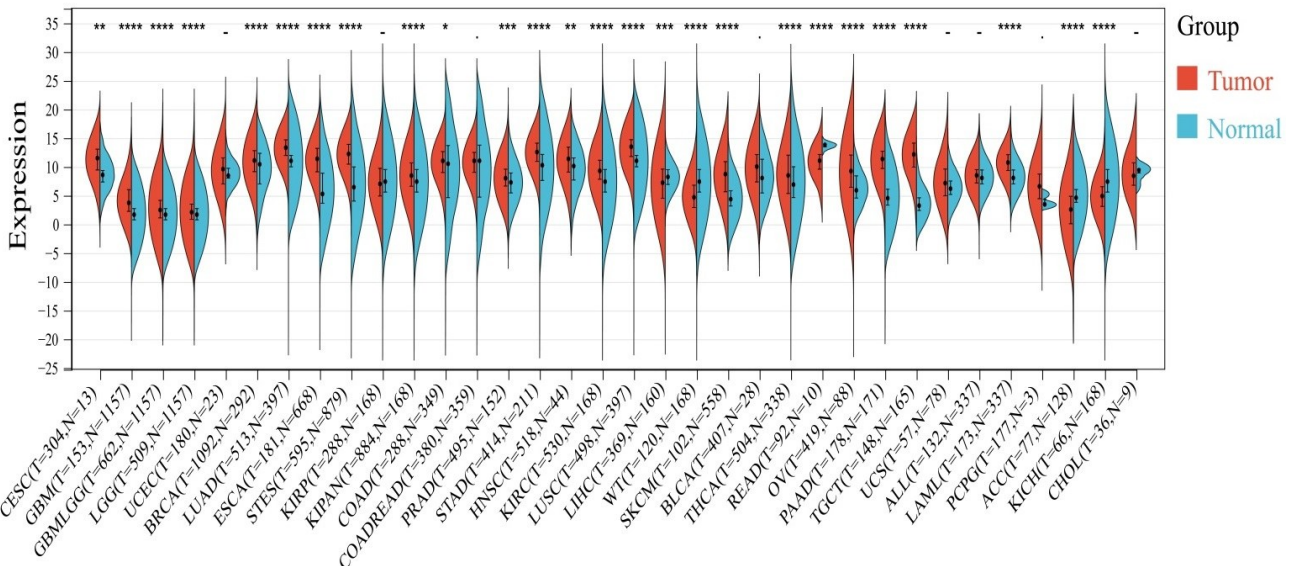
1.6 肿瘤干性分析 通过 Sangerbox 3.0 平台,在 UCSC 数据库下载统一标准化的 TCGA 泛癌数据集,在每个样本中提取 IGKC 基因表达的数据,筛选样本主要来源于原发性血源性癌症和原发肿瘤,对以前的研究^[10]通过甲基化特征计算 DNA 干性评分(DNA based stemness scores, DNAss)和 RNA 干性评分(RNA based stemness scores, RNAss),并整合样本的干性指数和基因表达数据,进一步将每个表达值进行了 $\log_2(x+0.001)$ 转换,剔除样本少于 3 个的癌种,最后获得 37 种肿瘤的 IGKC 表达数据,并计算其在每个肿瘤样本中的 Pearson 相关性,绘制“棒棒糖图”。

1.7 IGKC 共表达基因富集分析 在 String 数据库,物种选择褐家鼠,蛋白质选择 IGKC。最低关系分数设置为中等可信度 0.400,交互对象设置为最大数量不超过 50 个,交互来源为文本、实验、数据库、共表达、邻近、基因融合和共生,最后筛选得到了 58 个与 IGKC 相互作用蛋白。随后使用 GEPIA2 基于 TCGA 数据库筛选出与 IGKC 共表达的前 100 个基因,并从中选取相关性高的基因与 IGKC 基因进行成对基因的 Pearson 相关分析。散点图采用 $\log_2\text{TPM}$,给出 P 值和相关系数 R 。为了进一步筛选基因,将以上 100 个基因与能和 IGKC 发生相互作用的 58 个基因进行交集分析,比较 IGKC 共表达基因和相互作用基因。此外,将以上两组数据合并进行 GO(gene ontology)和 KEGG(kyoto encyclopedia of genes and genomes)通路分析,绘制柱状图。

2 结果

2.1 IGKC 在泛癌中的表达谱 利用 TCGA 和 GTEx 数据库分析多种癌组织和正常组织中 IGKC 的

表达水平。结果显示,IGKC 在以下 21 种癌组织中的表达显著上调,包括多形成性胶质细胞瘤(glioblastoma multiforme,GBM)、胶质瘤(glioma,GBMLGG)、脑低级别胶质瘤(brain lower grade glioma,LGG)、乳腺浸润癌(breast invasive carcinoma,BRCA)、宫颈鳞癌和腺癌(cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma,CESC)、肺腺癌(lung adenocarcinoma,LUAD)、食管癌(esophageal carcinoma,ESCA)、胃和食管癌(stomach and esophageal carcinoma,STES)、混合肾癌(pan-kidney cohort,KIPAN)、结肠癌(colon adenocarcinoma,COAD)、前列腺癌(prostate adenocarcinoma,PRAD)、胃癌(stomach adenocarcinoma,STAD)、头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma,HNSC)、肾透明细胞癌(kidney renal clear cell carcinoma,KIRC)、肺鳞癌(lung squamous cell carcinoma,LUSC)、皮肤黑色素瘤(skin cutaneous melanoma,SKCM)、甲状腺癌(thyroid carcinoma,THCA)、卵巢浆液性囊腺癌(ovarian serous cystadenocarcinoma,OV)、胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma,PAAD)、睾丸癌(testicular germ cell tumors,TGCT)和急性髓细胞样白血病(acute myeloid leukemia,LAML); IGKC 在下列 5 种癌组织中的表达显著下调,包括肝细胞癌(liver hepatocellular carcinoma,LIHC)、肾母细胞瘤(wilms tumor,WT)、直肠腺癌(rectum adenocarcinoma,READ)、肾上腺皮质癌(adrenocortical carcinoma,ACC)和肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe,KICH)(见图 1)。

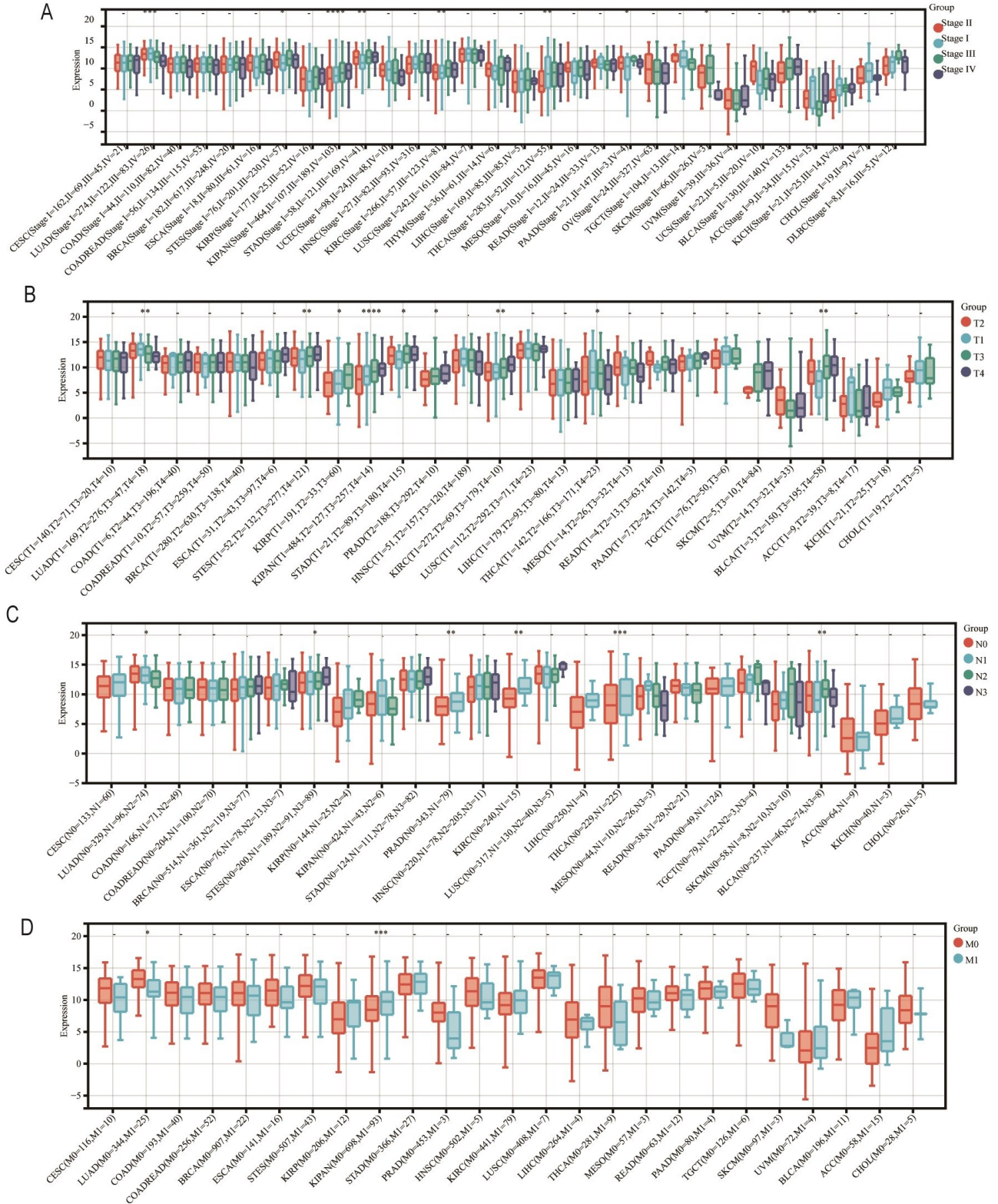


注:IGKC 在不同肿瘤组织和正常组织中的表达水平。红色或 T 代表肿瘤组织样本,蓝色或 N 代表正常组织样本。* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$; **** $P < 0.0001$ 。

图 1 肿瘤组织与正常组织中 IGKC 表达差异

2.2 IGKC 在肿瘤不同病理阶段的表达水平 经过分析, 10 种肿瘤中 IGKC 的表达在 Stage 分期呈现出显著差异如 LUAD、STES、KIPAN、STAD、KIRC、THCA、PAAD、SKCM、膀胱尿路上皮癌 (bladder urothelial carcinoma, BLCA) 和 ACC(见图 2A); 9 种肿瘤中 IGKC 的表达在 T 分期具有显著差异如 LUAD、STES、肾乳头状细胞癌 (kidney renal papillary

cell carcinoma, KIRP)、KIPAN、STAD、PRAD、KIRC、THCA 和 BLCA(见图 2B); 6 种肿瘤中 IGKC 的表达在 N 分期呈现出显著差异如 LUAD、STES、PRAD、KIRC、THCA 和 BLCA(见图 2C); 2 种肿瘤中 IGKC 的表达在 M 分期呈现出显著差异如 LUAD 和 KIPAN(见图 2D)。

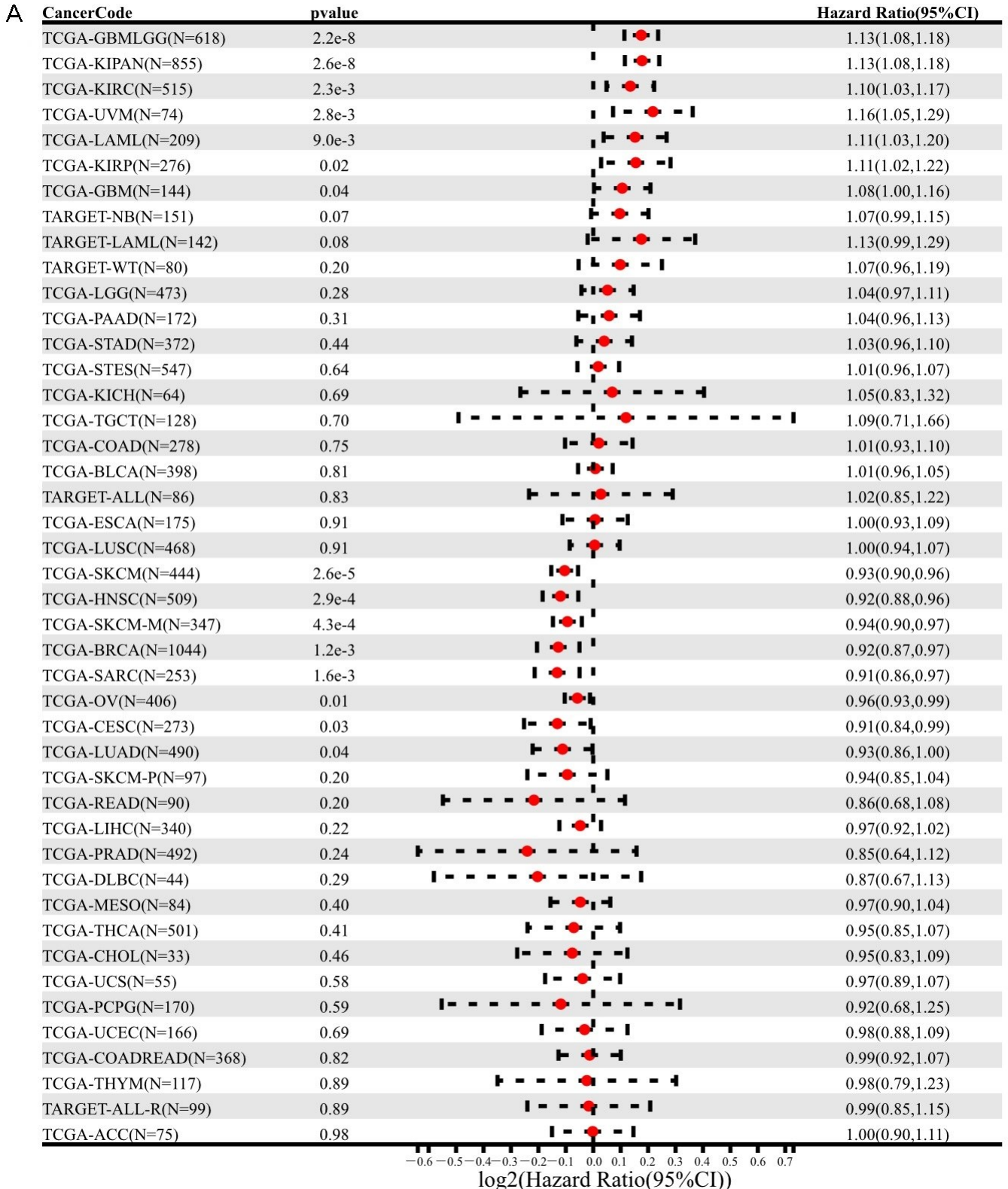


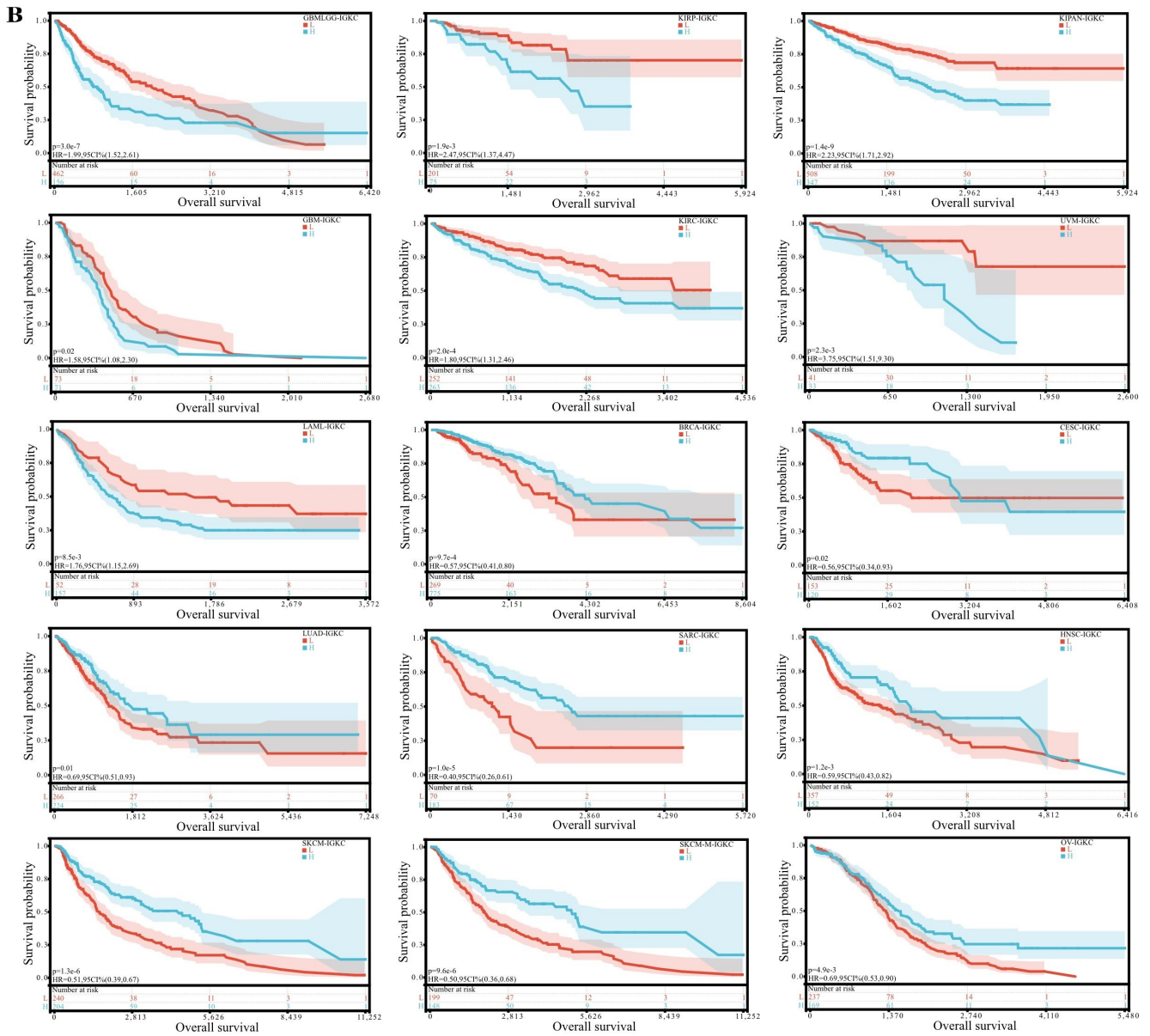
注: IGKC 在肿瘤不同病理阶段的表达差异, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

图 2 IGKC 在不同病理阶段肿瘤中的表达差异

2.3 IGKC 表达与患者预后的相关性 使用 R 软件包 survival(3.2.7 版本)的 coxph 函数建立 COX 比例风险模型^[11]以分析基因表达与每个肿瘤患者的预后关系,使用 Logrank test 进行统计检验获得预后显著性,最终观察到在 7 个肿瘤类型[GBMLGG、KIRP、KIPAN、GBM、KIRC、葡萄膜黑色素瘤(uveal melano-

ma,UVM)、LAML]中 IGKC 高表达提示患者预后差,在 8 个肿瘤类型[BRCA、CESC、LUAD、肉瘤(sarcoma, SARC)、HNSC、SKCM、SKCM-M、OV]中 IGKC 低表达提示患者预后差(见图 3A、3B)。结果表明,患者总生存期与 IGKC 表达有关。





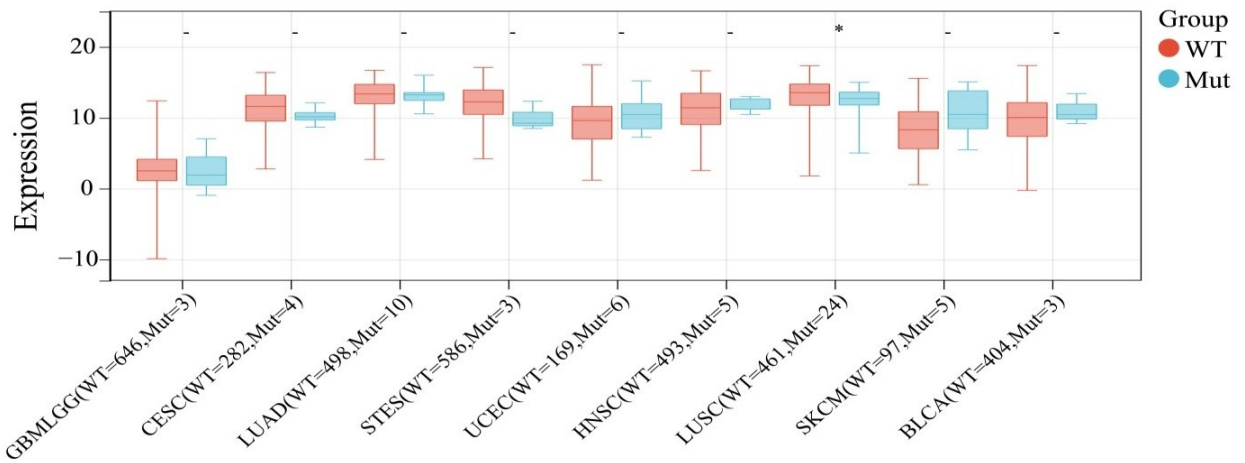
注:A. IGKC 在不同肿瘤组织中的表达差异与肿瘤患者预后相关性, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义; B. 7 种 IGKC 高表达肿瘤患者和 8 种 IGKC 低表达肿瘤患者的生存曲线, $P < 0.05$ 表示具有统计学意义。

图 3 肿瘤患者预后与 IGKC 表达之间的相关性分析

2.4 IGKC 在泛癌中的基因变异情况 应用 R 软件计算野生型和突变型肿瘤样本之间 IGKC 的差异表达, 使用非配对 t 检验分析两组之间的差异性。结果显示, 在 LUSC 中 IGKC 表达呈现差异(见图 4)。

2.5 IGKC 表达与免疫细胞分析 从 TCGA 数据库中提取 IGKC 在各个样本中的表达数据, 最终获得了共 38 个肿瘤类型中 9 400 个肿瘤样本的 6 类免疫细胞浸润评分, 使用 R 软件包 psych(2. 1. 6 版本)的 corr.test 函数计算了各个肿瘤中 IGKC 与免疫细胞浸润评分的 Pearson 相关系数, 以确定相关的免疫浸润评分。结果显示, 在以下 36 种肿瘤中, IGKC 表达与免疫细

胞浸润相关, 包括 ACC、BLCA、BRCA、CESC、胆管癌(cholangiocarcinoma, CHOL)、COAD、结肠直肠癌(colon adenocarcinoma/rectum adenocarcinoma esophageal carcinoma, COADREAD)、ESCA、GBM、GBM-LGG、HNSC、KICH、KIPAN、KIRC、KIRP、LGG、LIHC、LUAD、LUSC、间皮瘤(mesothelioma, MESO)、OV、PAAD、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(pheochromocytoma and paraganglioma, PCPG)、PRAD、READ、SARC、SKCM-M、SKCM-P、SKCM、STAD、STES、TGCT、THCA、胸腺癌(thymoma, THYM)、UCEC 和 UCS(见图 5)。



注:野生型和突变型肿瘤样本中 IGKC 表达差异, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

图 4 基因突变和 IGKC 表达

2.6 IGKC 表达与肿瘤干性相关性 在分析 DNAss 与 IGKC 表达的相关性中,发现 16 种肿瘤的 DNAss 与 IGKC 表达相关,其中 6 种肿瘤的 DNAss 与 IGKC 表达呈正相关,包括 GBMLGG、LGG、KIRP、PRAD、THCA、TGCT,10 种肿瘤的 DNAss 与 IGKC 表达呈负相关,包括 CESC、ESCA、STES、SARC、LUSC、LIHC、SKCM、UCS、BLCA 和 KICH。在分析 RNAss 与 IGKC 表达的相关性中,观察到在 24 种肿瘤中 RNAss 与 IGKC 表达呈负相关,包括 GBM、GBMLGG、LGG、CESC、LUAD、COAD、COADREAD、ESCA、STES、KIRP、KIPAN、STAD、PRAD、KIRC、LUSC、LIHC、THCA、PAAD、OV、PCPG、UVM、BLCA、ACC 和 KICH(见图 6)。

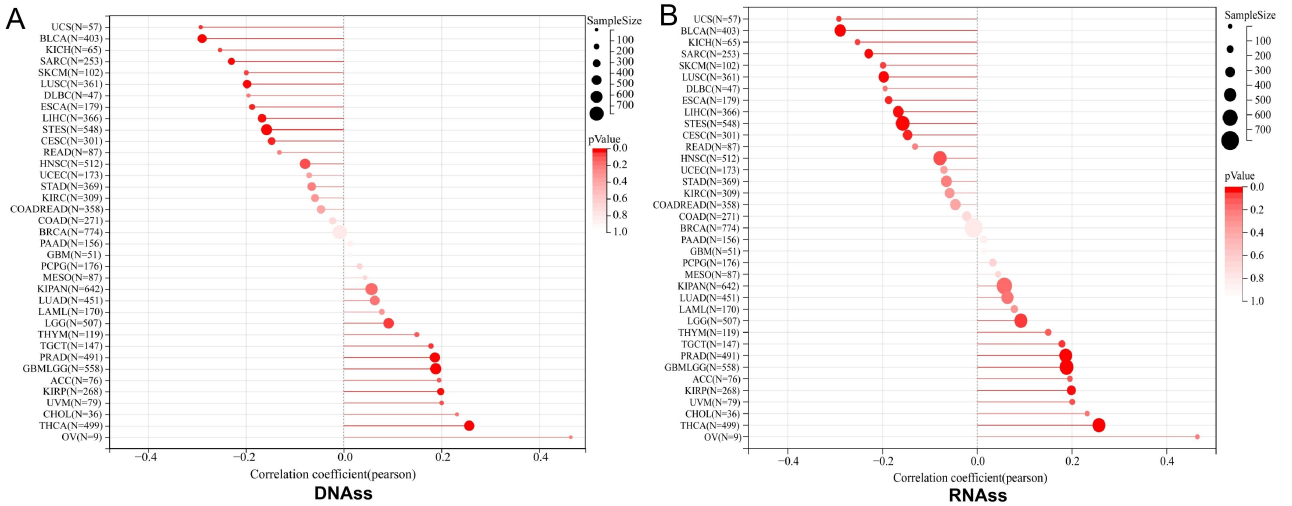
2.7 IGKC 富集分析结果 为了进一步阐明 IGKC 在癌症发生发展中的功能及其机制,本研究筛选了已知与 IGKC 相互作用基因和共表达基因。使用 String 数据库,总共获得了 58 个与 IGKC 相互作用的基因(见图 7A)。然后利用 GEPIA2 工具结合 TCGA 的所有肿瘤表达数据,获得与 IGKC 共表达的前 100 位基因。结果显示,IGKC 共表达基因和相互作用基因没有交集(见图 7B)。本研究分析表明,IGKC 与 Derlin 3(DERL3)、免疫球蛋白重链 $\gamma 1$ (immunoglobulin heavy constant gamma 1,IGHG1)、免疫球蛋白重链 γP (immunoglobulin heavy constant gamma p,IGHGP)、淋巴细胞跨膜衔接因子 1 (lymphocyte transmembrane Adaptor 1,LAX1)和长链非编码 RNA 582 (LINC00582)的表达水平呈正相关($P < 0.05$)(见图 7C)。为了进一步筛选基因,将以上 100 个基因与能和 IGKC 发生相互作用的 58 个基因进行交集分析。进一步将上述两组数据合并进行 KEGG 和 GO 分析。

KEGG 分析显示这些基因参与了 T 细胞受体信号通路、癌症中 PD-L1 表达和 PD-1 检查点通路、Th1、Th2

和 Th17 细胞分化通路、原发性免疫缺陷、EB 病毒感染和 RNA 降解等(见图 7D)。GO 分析显示,这些基因大多数参与免疫应答、结合 U1/2/6 snRNP 以及结合 T 细胞受体等生物过程(见图 7E)。

3 讨论

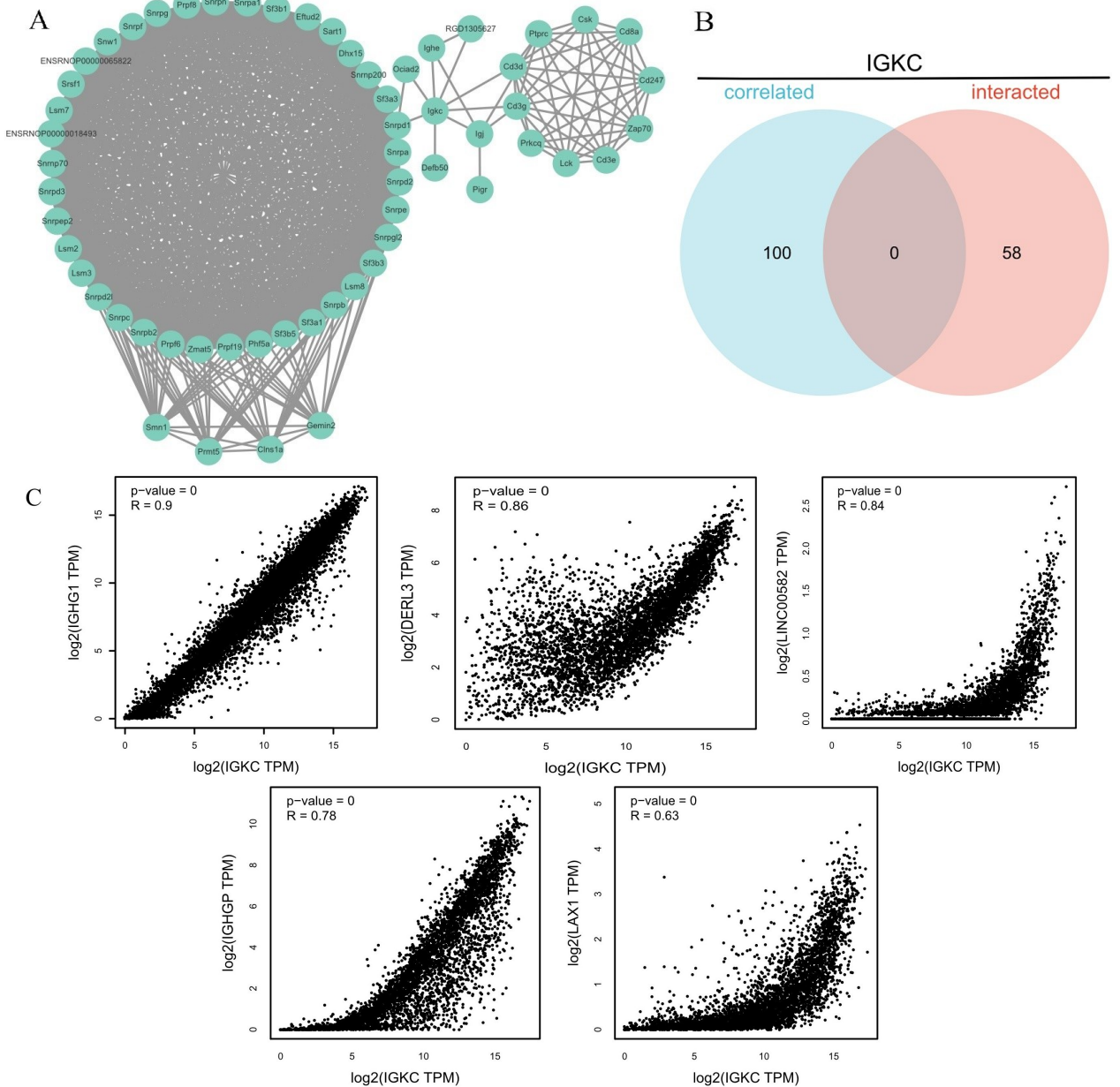
IGKC 是人体天然免疫重要组成部分,对机体免疫自稳有着不可替代的重要作用。目前少有关于对 IGKC 进行泛癌分析的报道,由此本研究基于 TCGA、GTEx、KEGG 等数据库和 Sangerbox 平台^[12]从基因表达、生存预后和免疫浸润等角度对不同癌组织中的 IGKC 进行全面的分析。本研究分析了 TCGA 数据库肿瘤组织中的 IGKC 表达水平,补充 GTEx 数据库中的正常组织作为参照一同分析。结果表明,大多数癌组织(GBM、GBMLGG、LGG、BRCA、CESC、LUAD、ESCA、STES、KIPAN、COAD、PRAD、STAD、HNSC、KIRC、LUSC、SKCM、THC、OV、PAAD、TGCT、LAML)中的 IGKC 表达水平显著高于正常组织。SCHMIDT M 等^[13]发现,IGKC 在 BC、NSCLC、COADREAD 和卵巢癌组织中高表达。LOHR M 等^[14]发现 IGKC 在 NSCLC 组织高表达。WHITESIDE T L 等^[15]发现 BRCA 组织高表达 IGKC。文献报道^[16-17]IGKC 在 CESC 上皮细胞和 STAD 细胞中异常表达。本研究的分析结果显示,IGKC 在 GBMLGG、KIRP、KIPAN、GBM、KIRC、UVM 和 LAML 中高表达,与患者预后不良相关。IGKC 在 BRCA、CESC、LUAD、SARC、HNSC、SKCM、SKCM-M、和 OV 中低表达,与患者预后不良相关。Schmidt M 等发现 IGKC 与淋巴结阴性乳腺癌不同分子亚型的无转移生存期相关,IGKC 基因表达与 NSCLC 和 COADREAD 患者预后相关,而在卵巢癌患者中未观察到与 IGKC 基因表达关联^[13,18]。LOHR M 等^[14]发现 IGKC 在非小细胞肺癌组织高表达,浆细胞表达的 IGKC 与 CD138 密切相

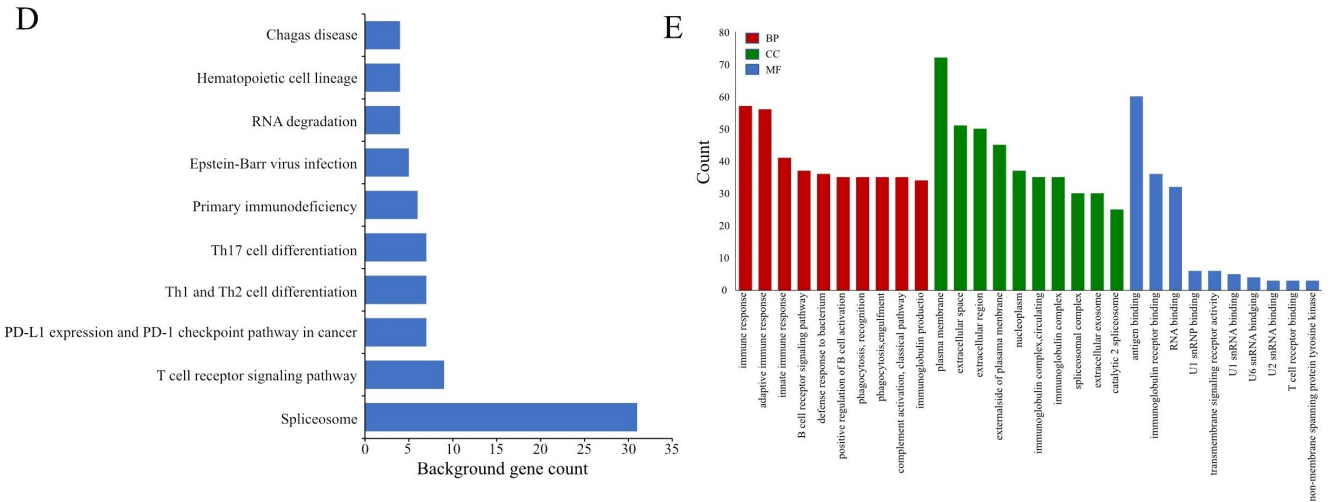


注:A. DNAss 与 IGKC 表达的相关性分析;B. RNAss 与 IGKC 表达的相关性分析。

$R > 0$ 且 $P < 0.05$ 为正相关, $R < 0$ 且 $P < 0.05$ 为负相关。

图 6 37 种肿瘤组织中肿瘤干性与 IGKC 表达之间的相关性分析





注:A.与IGKC相互作用的基因网络图,绿色节点表示已识别的单个基因;B.IGKC共表达基因和相互作用基因的交叉分析;C.IGKC与代表性基因(IGHG1、DERL3、LINC00582、IGHGP1和LAX)之间的相关性分析;D.IGKC相互作用基因和共表达基因的KEGG通路分析;E.IGKC相互作用基因和共表达基因的GO分析。

图7 IGKC相互作用基因和共表达基因的筛选及KEGG和GO分析

关,而组织中高表达的CD138与患者生存期相关。ZHANG S W等^[19]发现乳腺癌组织高表达IGKC,而IGKC高表达提示预后不良,是乳腺癌发生发展的高风险因素。FRISTEDT R等^[20]发现食管腺癌和胃腺癌中IGKC的高表达提示总生存期的延长。上述研究表明,IGKC与多种癌症患者的生存预后相关。

在分析了肿瘤组织中免疫细胞浸润评分与IGKC表达的相关性后,发现36种癌组织(ACC、BLCA、BRCA、CESC、CHOL、COAD、COADREAD、ESCA、GBM、GBMLGG、HNSC、KICH、KIPAN、KIRC、KIRP、LGG、LIHC、LUAD、LUSC、MESO、OV、PAAD、PCPG、PRAD、READ、SARC、SKCM-M、SKCM-P、SKCM、STAD、STES、TGCT、THCA、THYM、UCEC和UCS)中IGKC的表达与免疫浸润显著相关。此外,本研究发现野生型和突变型LUSC样本之间IGKC表达呈现显著性差异。为了进一步阐明IGKC在癌症发生发展中的功能和机制,本次研究应用String和GEPIA2数据库等对IGKC进行了GO和KEGG分析。结果表明,IGKC与DERL3、IGHG1、IGHGP、LAX1和LINC00582等分子表达水平呈正相关。KEGG分析显示,IGKC相互作用基因和共表达基因参与了T细胞受体信号通路、癌症中PD-L1表达和PD-1检查点通路、Th1、Th2和Th17细胞分化通路、原发性免疫缺陷、EB病毒感染和RNA降解等。GO分析显示,IGKC相互作用基因和共表达基因中的大多数基因参与免疫应答、结合U1/2/6 snRNP以及具有跨膜信号受体活性和非跨膜蛋白酪氨酸激酶活性等。上述分析结果表明,以上基因参与

的信号通路和生物学过程为探索IGKC在癌症发生发展中的作用机制提供了重要思路。

综上所述,本研究运用多种生物信息学方法对IGKC进行泛癌分析。结果表明,IGKC在21种癌中广泛高表达,在9种癌的4个病理阶段具有显著差异,与临床预后之间存在相关性,这预示着IGKC可作为多种癌症诊断和防治的新型标志物,有助于人们从临床角度认识IGKC在癌症发生发展中所扮演的角色。

参考文献:

- [1] SUN Y, HUANG T, HAMMARSTRÖM L, et al. The immunoglobulins: new insights, implications, and applications[J]. *Annu Rev Anim Biosci*, 2020, 8: 145-169.
- [2] 梁红英, 陈玉辉, 谭晓光. 血清IgE与免疫球蛋白游离轻链在变应性鼻炎中的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(6): 557-559.
- [3] SADIGHI AKHA A A, TSCHUMPER R C, MILLS J R, et al. A rare case of selective I κ chain deficiency: Biologic and clinical implications [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5): 1208-1210, e6.
- [4] SALAVISA M, PAIXÃO P, LADEIRA A F, et al. Prognostic value of kappa free light chains determination in first-ever multiple sclerosis relapse [J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 347: 577355.
- [5] DING Y, CAMPBELL A, ZHANG X, et al. Metachronous and clonally related classic Hodgkin lymphoma and nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Pathology*, 2021, 53(2): 285-288.

(下转第423页)

- balance and microglial activation in SNc[J]. *Inflammoparmacol*, 2018, 26(5):1305-1316.
- [20] 产翠翠, 范心雨, 龚鑫. 天麻素对脑缺血致心肌损伤及 NGF/TrkA 表达的影响[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(3):341-345.
- [21] LI C, CHEN X, ZHANG N, et al. Gastrodin inhibits neuroinflammation in rotenone-induced Parkinson's disease model rats[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(5):325-331.
- [22] KUMAR H, KIM I S, MORE S V, et al. Gastrodin protects apoptotic dopaminergic neurons in a toxin-induced Parkinson's disease model[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013:514095.
- [23] WANG X L, XING G H, HONG B, et al. Gastrodin prevents motor deficits and oxidative stress in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of ERK1/2-Nrf2 signaling pathway[J]. *Life Sci*, 2014, 114(2):77-85.
- [24] 黄凯, 鲍春龄, 陈维伟, 等. 电针对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶诱导的帕金森病模型小鼠线粒体功能的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(1):21-26.
- [25] 祁羚, 汪瑶, 李亚楠, 等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠神经炎症反应及 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路的影响[J]. *针刺研究*, 2021, 46(11):929-934, 972.
- [26] 李含章, 祁羚, 张小蕾, 等. 电针对帕金森病小鼠胰高血糖样肽-1 受体/磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 蛋白通路的调控作用[J]. *针刺研究*, 2022, 47(1):27-32.
- [27] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1):43-46.
- [28] 黄锐, 龚鑫, 倪进忠, 等. 针药结合对阿尔茨海默病大鼠海马区 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达的影响[J]. *中国针灸*, 2019, 39(4):397-402.

收稿日期:2022-11-04;修回日期:2022-12-19

(上接第 405 页)

- [6] HEIMES A S, KRÄMER H, HÄRTNER F, et al. Prognostic impact of immunoglobulin kappa C in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy[J]. *Breast Care (Basel)*, 2021, 16(5):444-451.
- [7] PANDEY J P, KISTNER-GRIFFIN E, BLACK L, et al. IGKC and Fc γ R genotypes and humoral immunity to HER2 in breast cancer[J]. *Immunobiology*, 2014, 219(2):113-117.
- [8] KIM M, PARK J, BOUHADDOU M, et al. A protein interaction landscape of breast cancer[J]. *Science*, 2021, 374(6563):eabf3066.
- [9] LIU J F, LICHTENBERG T, HOADLEY K A, et al. An integrated TCGA pan-cancer clinical data resource to drive high-quality survival outcome analytics[J]. *Cell*, 2018, 173(2):400-416, e11.
- [10] MALTA T M, SOKOLOV A, GENTLES A J, et al. Machine learning identifies stemness features associated with oncogenic dedifferentiation[J]. *Cell*, 2018, 173(2):338-354, e15.
- [11] ANDERSEN P K, GILL R D. Cox's regression model for counting processes: a large sample study[J]. *Ann of Statist*, 1982, 10(4):1100-1120.
- [12] SHEN W T, SONG Z G, ZHONG X A, et al. Sangerbox: a comprehensive, interaction-friendly clinical bioinformatics analysis platform[J]. *iMeta*, 2022(1):e36.
- [13] SCHMIDT M, HELLWIG B, HAMMAD S, et al. A comprehensive analysis of human gene expression profiles identifies stromal immunoglobulin κ C as a compatible prognostic marker in human solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(9):2695-2703.
- [14] LOHR M, EDLUND K, BOTLING J, et al. The prognostic relevance of tumour-infiltrating plasma cells and immunoglobulin kappa C indicates an important role of the humoral immune response in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Lett*, 2013, 333(2):222-228.
- [15] WHITESIDE T L. Immune responses to cancer: are they potential biomarkers of prognosis? [J]. *Front Oncol*, 2013, 3:107.
- [16] LI M, FENG D Y, REN W, et al. Expression of immunoglobulin kappa light chain constant region in abnormal human cervical epithelial cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36(11):2250-2257.
- [17] YANG S B, WANG M W, YOU W D. Co-expression of immunoglobulin light chain kappa and lambda in gastric carcinoma cell[J]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 2002, 24(5):465-466.
- [18] CHEN Z L, GERHOLD-AY A, GEBHARD S, et al. Immunoglobulin kappa C predicts overall survival in node-negative breast cancer [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9):e44741.
- [19] ZHANG S W, FEI F, WANG H, et al. Stromal immunoglobulin κ C expression is associated with initiation of breast cancer in TA2 mice and human breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(6):1825-1833.
- [20] FRISTEDT R, BORG D, HEDNER C, et al. Prognostic impact of tumour-associated B cells and plasma cells in oesophageal and gastric adenocarcinoma[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2016, 7(6):848-859.

收稿日期:2023-04-13;修回日期:2023-05-21