

DOI: 10.13718/j.cnki.xdzk.2024.06.009

陈铭, 丁勇, 高振国. 细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)在人类肿瘤中致癌作用的泛癌分析 [J]. 西南大学学报(自然科学版), 2024, 46(6): 98-108.

细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)在人类肿瘤中致癌作用的泛癌分析

陈铭¹, 丁勇¹, 高振国²

1. 广州中医药大学第一附属医院重庆医院(重庆市北碚区中医院)耳鼻咽喉科, 重庆 400700;

2. 川北医学院附属南充市中心医院, 四川 南充 637100

摘要: CDCA5 高表达已被发现在多种肿瘤中具有致癌作用。运用生物信息学方法探讨 CDCA5 在泛癌中的表达特征, 通过 TCGA 和 GTEx 数据库获得 CDCA5 在肿瘤样本和癌旁样本中的表达情况, 从基因表达、生存分析、基因变异和免疫浸润等方面探讨了 CDCA5 在不同肿瘤发病机制中的作用; 通过 GSEA(Gene Set Cancer Analysis)分析 CDCA5 表达与药物 IC_{50} (半数抑制浓度)的关系并用免疫组化验证了该基因; 通过 STRING 和 GEPIA2 数据库获取与 CDCA5 相关的基因并进行 KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)富集分析。结果表明: CDCA5 在大多数肿瘤中高表达, 且与部分肿瘤患者的预后存在明显的相关性。CDCA5 表达与肿瘤浸润免疫细胞(TIICs)显著相关并且 TIICs 标记物表现出不同的免疫浸润模式。拷贝数变异(CNV)与 CDCA5 的表达呈正相关, 甲基化与 CDCA5 的表达呈负相关。 IC_{50} 数据显示多种药物可显著抑制 CDCA5 的表达。免疫组化实验证实了 CDCA5 在肝恶性肿瘤和结肠恶性肿瘤中具有促癌作用, 可作为肿瘤治疗的生物标志物, 为肿瘤治疗提供了一种新的研究方向。

关键词: 细胞分裂周期相关蛋白 5; 泛癌分析; 免疫浸润; 肿瘤

中图分类号: Q786; R730

文献标志码: A

文章编号: 1673-9868(2024)06-0098-11

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



A Pan-Cancer Analysis of the Oncogenic Role of Cell Division Cycle-Associated Protein 5 (CDCA5) in Human Tumors

CHEN Ming¹, DING Yong¹, GAO Zhenguo²

1. Department of Otorhinolaryngology, First Affiliated Hospital (Chongqing Hospital) of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine (Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing), Chongqing 400700, China;

2. Nanchong Central Hospital, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637100, China

收稿日期: 2023-08-02

基金项目: 重庆市中医药重点学科建设项目。

作者简介: 陈铭, 主治医师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科及肿瘤研究。

通信作者: 丁勇, 主任中医师。

Abstract: High CDCA5 expression has been found to have oncogenic effects in a variety of tumors. In this study, we aimed to explore the expression characteristics of CDCA5 gene in pan-cancer through bioinformatics methods. The expression of CDCA5 in tumor samples and paracancerous samples were obtained from the Cancer Genome Atlas (TCGA) and the Genotype Tissue Expression (GTEx) databases. The role of CDCA5 in the pathogenesis of different tumors was explored from the aspects of gene expression, survival analysis, gene variation and immune infiltration. The relationship between CDCA5 expression and IC_{50} (Half inhibitory concentration) was analyzed by GSCA (Gene Set Cancer Analysis). Moreover, we validated the gene using immunohistochemistry. The results show that CDCA5 highly expressed in most of tumors examined in this study. Elevated expression of CDCA5 was closely associated with poor prognosis of patients with these types of tumors. There was a significant correlation between CDCA5 expression and TIICs. Moreover, markers of TIICs exhibited distinct patterns of CDCA5 associated immune infiltration. CNV is thought to demonstrate a positive correlation with CDCA5 expression. Conversely, methylation has a negative correlation with CDCA5 expression. IC_{50} data showed that multiple drugs could significantly inhibited CDCA5 expression. Immunohistochemical experiments confirmed a cancer promoting role of CDCA5 in liver cancer and colon cancer, which can be used as a biomarker for cancer immunologic infiltration, and providing a new way of approach for cancer treatment.

Key words: CDCA5; pan-cancer analysis; immunologic infiltration; tumor

细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5),也被称为 Sororin 蛋白,是一种编码人类 11 号染色体(11q131.1)基因的磷蛋白,其动态定位和功能受到 CDK1/CyclinB 和 ERK2 等蛋白激酶的调控^[1]。姐妹染色单体之间的内聚发生在 DNA 复制过程中,受到内聚蛋白的调控,并依赖于 CDCA5 和内聚蛋白的乙酰化^[2]。WAPL 是内聚的关键调控因子,它可以促进内聚蛋白从 DNA 中解离,CDCA5 可以通过稳定内聚蛋白与 DNA 的结合来拮抗 WAPL 的作用,从而稳定姐妹染色单体的内聚。相关研究表明,在多种肿瘤细胞周期中已经发现染色体黏连蛋白异常,黏连蛋白以及与之相关的蛋白高表达,可能是导致肿瘤发生发展的因素。CDCA5 是一种潜在的生物标志物,也是多种人类恶性肿瘤的关键介质,许多细胞实验已经将 CDCA5 的表达上调与多种恶性肿瘤联系起来。多项研究报道 CDCA5 在多种恶性肿瘤中表达上调,包括膀胱恶性肿瘤^[3]、肝恶性肿瘤^[4-5]、胃恶性肿瘤^[6]和肺恶性肿瘤^[7]。

恶性肿瘤的生长是由肿瘤致癌基因或抑癌基因突变所产生的癌变细胞所驱动的^[8]。在恶性肿瘤的发生和发展过程中,许多不携带致癌突变的基质细胞类型通过与恶性肿瘤细胞相互作用而发挥功能。免疫疗法能够改变许多晚期恶性肿瘤的治疗方式,并彻底改变恶性肿瘤的临床治疗效果。越来越多的人认识到,恶性肿瘤微环境在肿瘤细胞发生转移的过程中发挥着至关重要的作用^[9-11]。恶性肿瘤复杂的微环境,如何适当地利用尚不清楚,因此,进一步了解肿瘤微环境中基质和免疫成分的动态调控机制,阐明肿瘤与免疫相互作用的免疫表型和验证新的免疫相关治疗靶点至关重要^[12-13]。

TCGA 数据库收录了多种人类肿瘤(包括亚型在内的肿瘤)的临床数据,包括基因组变异、mRNA 表达、miRNA 表达、甲基化等,是肿瘤研究者很重要的数据来源。GTEx 数据库收录了大量健康人的生物信息,该平台提供开放获取的数据,包括基因表达、QTLs 及生理组织学图片等。肿瘤免疫疗法的成功,如过继细胞转移疗法和免疫检查点抑制剂疗法,已经证明免疫细胞特别是 T 细胞,可以被用来消除肿瘤细胞。作为肿瘤微环境(TME)的主要组成部分,免疫浸润物已被证明有助于肿瘤进展和免疫治疗反应,因此,更好地理解 TME 中的先天免疫细胞和适应性免疫细胞对于破译免疫治疗机制、定义预测性生物标志物和识别新的治疗靶点至关重要。基于上述两个数据库信息,研究 CDCA5 的表达上调与肿瘤浸润免疫细胞(TIICs)及相关免疫标志物的关系,CDCA5 表达与肿瘤免疫调控基因表达的关系、与抗肿瘤药物的半抑制浓度的关系,CDCA5 CNV 与 mRNA 表达的相关性,旨在为 CDCA5 在泛癌中的功能作用提供新的见解,为

恶性肿瘤的免疫治疗提供新的思路.

1 材料与方法

1.1 数据收集

从 TCGA 和 GTEX 数据库下载统一和标准化的泛癌数据集^[14-15], 包括 33 种肿瘤共 11 541 份个体样本, 10 505 份癌旁组织样本. 使用 R 包中的 rma 函数 (<http://www.rproject.org/https://www.rstudio.com/>)对数据进行分析, 通过删除缺失和重复的结果过滤数据集, 并通过 $\log_2(\text{TPM}+1)$ 进行转换. DNA 拷贝数和甲基化数据来自 cBioPortal 数据库(<https://www.cbioportal.org/>).

1.2 Cox 回归分析和生存分析

采用 Kaplan-Meier Plotter 网站(<http://kmplot.com/analysis/index.php?p=background>)评估患者的总生存期(OS). 采用单因素 Cox 回归分析评估 CDCA5 在预测患者的总生存期、疾病特异性生存期(DSS)、无病生存期(DFI)和无进展生存期(PFI)方面的意义.

1.3 免疫细胞浸润分析

使用 TIMER 2.0(<http://timer.cistrome.org/>)评估 6 种主要免疫细胞类型的浸润得分, 包括 B 细胞、CD4+T 细胞、CD8+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞^[16-17], 并且评估 CDCA5 表达与免疫细胞浸润之间的相关性.

1.4 CDCA5 表达与药物 IC_{50} 相关性分析

通过 GSCA 网站(<http://bioinfo.life.hust.edu.cn/GSCA/#/>)的 Drug 模块分析了 CDCA5 表达与药物 IC_{50} 之间的关系. 通过 GDSC 和 CTRP 两个药物数据库分析 CDCA5 表达与药物敏感性之间的关系, 并绘制气泡图. 气泡的颜色代表了 mRNA 表达与半数抑制浓度之间的相关性^[18].

1.5 蛋白质水平分析

利用人类蛋白图谱(HPA: <https://www.proteinatlas.org/>)数据库提取人类肿瘤和癌旁组织中 CDCA5 的蛋白水平. 利用 String(<https://string-db.org/>)数据库构建蛋白与蛋白相互作用的网络(PPI). 选取所有与 CDCA5 有交互作用的蛋白质, 其中包括表达模式一致、共存、共表达、经实验验证的所有数据库蛋白质, 设置最小截断值为 0.900.

1.6 CDCA5 相关基因富集分析

首先在 STRING 网站(<https://string-db.org/>)上寻找与 CDCA5 交互的蛋白质, 并设置最低置信水平为 0.900, 经实验验证且不超过 50 个的互作蛋白质; 然后使用 GEPIA2 网站的“Slmilar Gene Detection”模块, 获得 TCGA 数据库中所有肿瘤类型中与 CDCA5 相关的前 20 个基因, 并进一步应用“correlation analysis”对 CDCA5 和所选基因进行成对基因 Pearson 相关分析; 最后采用 R 工具“tidyr”和“ggplot2”软件包对上述数据进行 KEGG 通路分析^[19].

1.7 CDCA5 mRNA 的表达量与 CNV 和甲基化的关系

通过 GSCA 网站分析不同肿瘤中 CNV 和甲基化与 CDCA5 mRNA 表达量的相关性.

1.8 统计分析

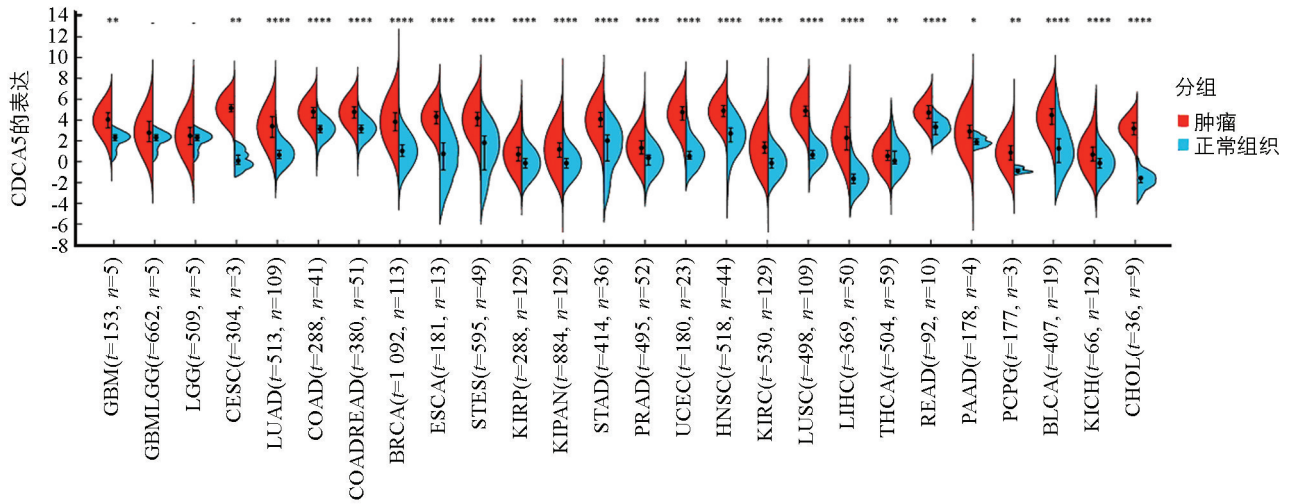
所有数据均使用 R 4.0.3 软件进行分析, 采用 Wilcoxon 秩和检验进行组间比较, 两组以上比较使用 Kruskal-Wallis 检验. 采用 Pearson 进行相关性分析, 以 $p<0.05$ 认为差异有统计学意义. 采用 R 工具中 ggplot 2 软件包创建图形.

2 结果与分析

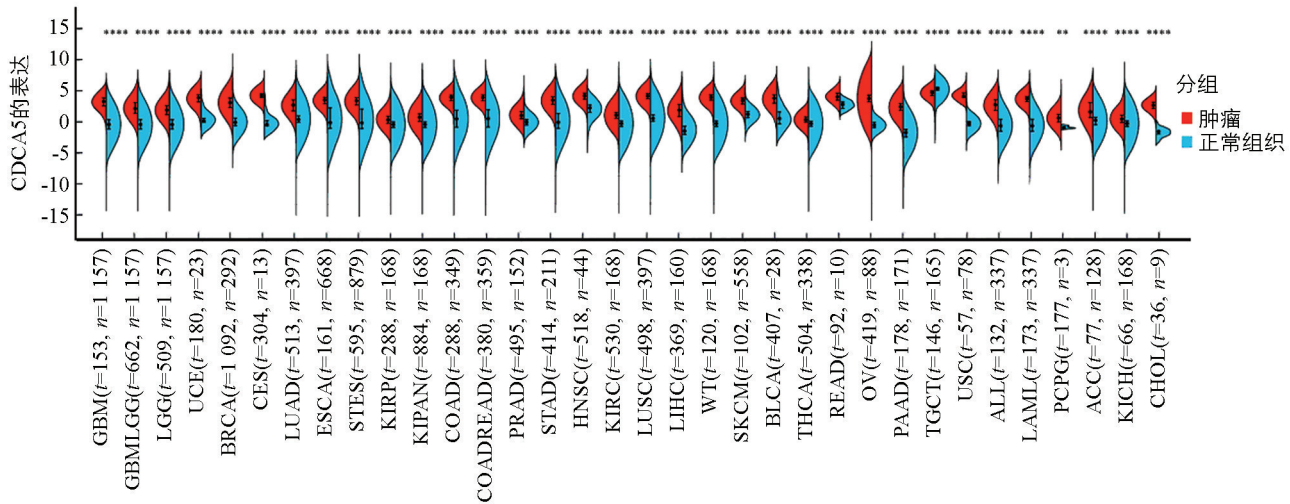
2.1 CDCA5 在泛癌中的表达分析

基于 TCGA 数据库评估 CDCA5 在泛癌中的表达, 结果显示 CDCA5 在 26 种肿瘤中高表达, 其中 24

种肿瘤表达显著上调: 多形成性胶质母细胞瘤(GBM), 宫颈鳞癌和腺癌(CESC), 肺腺癌(LUAD), 结肠癌(COAD), 结直肠癌(COADREAD), 乳腺癌(BRCA), 食管癌(ESCA), 食管胃交界癌(STES), 肾乳头状细胞癌(KIRP), 混合肾癌(KICH+KIRC+KIRP, KIPAN), 胃癌(STAD), 前列腺癌(PRAD), 子宫内膜癌(UCEC), 头颈部鳞状细胞癌(HNSC), 肾透明细胞癌(KIRC), 肺鳞状细胞癌(LUSC), 肝细胞癌(LIHC), 甲状腺癌(THCA), 直肠腺癌(READ), 胰腺癌(PAAD), 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG), 膀胱尿路上皮癌(BLCA), 肾嫌色细胞癌(KICH)和胆管癌(CHOL)(图 1a). 此外, 本研究结合 TCGA 和 GTEX 数据库, 计算了每个肿瘤中癌旁样本和肿瘤样本之间的表达差异, 观察发现 CDCA5 在 34 个肿瘤中的表达显著上调, 而在 TGCA 数据库中, 其表达显著下调(图 1b).



a. 基于TCGA数据库, 26种肿瘤和正常组织之间CDCA5的表达差异



b. 基于TCGA和GTEx数据库, 34种肿瘤和正常组织中CDCA5的表达差异

* 代表 $p < 0.05$, ** 代表 $p < 0.01$, *** 代表 $p < 0.001$, **** 代表 $p < 0.0001$, 差异有统计学意义。

图 1 CDCA5 在泛癌中的表达情况

2.2 CDCA5 的表达与肿瘤分期呈正相关

使用 GEPIA2 的“Pathological Stage Plot”模块检测 CDCA5 表达与各种肿瘤病理分期的相关性, 发现在肾上腺皮质癌(ACC), BRCA, 皮肤黑色素瘤(SKCM), LUSC, LUAD, KIRC, KICH, 卵巢浆液性囊腺癌(OV), LIHC, KIRP 和子宫肉瘤(UCS)中, CDCA5 表达增加与肿瘤分期相关(图 2, $p < 0.05$).

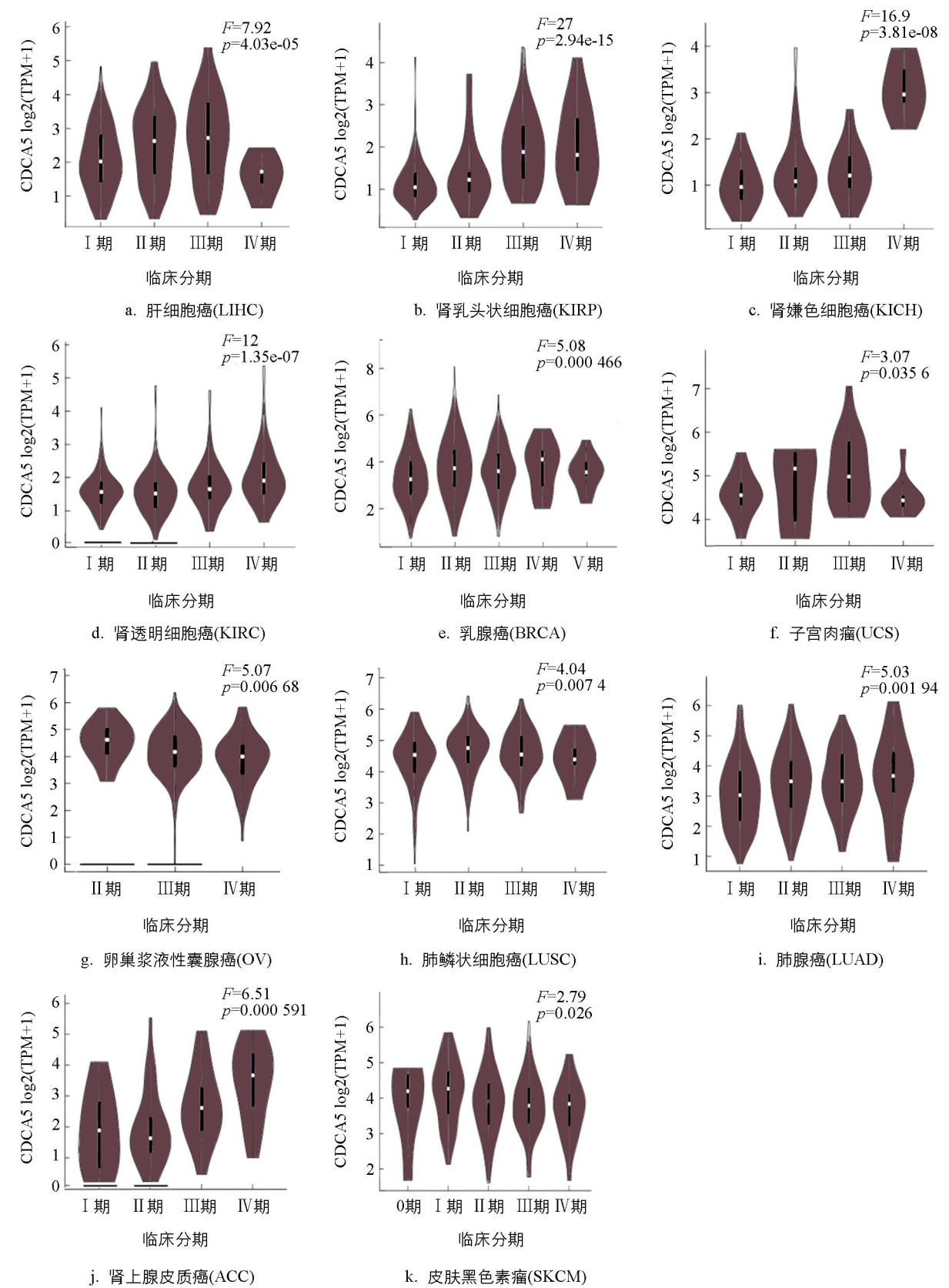


图 2 CDCA5 在不同肿瘤分期中的表达

2.3 CDCA5 的预后意义

通过 Kaplan-Meier Plotter 网站探讨 CDCA5 表达水平与肿瘤和预后的相关性,结果显示,CDCA5 的

表达与肿瘤预后相关, 包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌、肝癌. 单因素 Cox 回归分析结果显示, CDCA5 高表达是胶质瘤(GBMLGG), KIPAN, KIRP, ACC, LGG, 恶性间皮瘤(MESO), KICH, LIHC, LUAD, PAAD, KIRC, PRAD, SKCM-M, SKCM 和 PCPG 患者总生存期预后不良的危险因素, 是胸腺癌(THYM)患者总生存期预后不良的保护因素. CDCA5 高表达是 KIPAN, GBMLGG, KIRP, PRAD, ACC, KIRC, PAAD, KICH, LIHC, MESO, PCPG, LGG, 葡萄膜黑色素瘤(UVM), THCA, LUAD, BRCA 和 BLCA 患者无进展生存期的危险因素, 是卵巢癌患者无进展生存期的保护因素. CDCA5 高表达是 KIPAN, GBMLGG, KIRP, ACC, KICH, KIRC, LGG, MESO, PAAD, LIHC, LUAD, PRAD, BRCA, SKCM, SKCM-M 和 PCPG 患者特异性生存期的危险因素, 是卵巢癌患者预后不良的危险因素. CDCA5 高表达是 KIRP, KIPAN, LIHC, THCA, PAAD, PRAD 和肉瘤样肺癌(SARC)患者无病生存期的危险因素, 是 UCS 患者的保护因素.

2.4 CDCA5 表达与肿瘤免疫浸润水平的相关性研究

研究检测了泛癌中 CDCA5 的表达与免疫细胞浸润之间的相关性. 使用 TIMER 2.0 数据库获得 6 种免疫细胞(B 细胞、CD8+T 细胞、CD4+T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)的浸润评分, 发现在多种恶性肿瘤中存在很强的相关性. KIRC, THCA, LIHC 是相关性最高的 3 种, 同时其线性回归图显示, CDCA5 高表达与免疫细胞浸润量的增加相关. 值得注意的是, 在 LIHC 中, CDCA5 的表达与免疫细胞浸润量之间有更强的相关性(图 3). 树突状细胞在这 3 种恶性肿瘤中表现出最大的相关性. 使用 3 种不同的评分方式得到与 CDCA5 表达最显著相关的 3 种肿瘤分别为 KIPAN, LUSC 和 THCA(免疫评分); KIPAN, LUSC 和 THCA(估计评分), BRCA, KIPAN 和 LUSC(基质评分)(图 4). 结果表明 CDCA5 的表达与 KIPAN 和 LUSC 的免疫浸润程度高度相关.

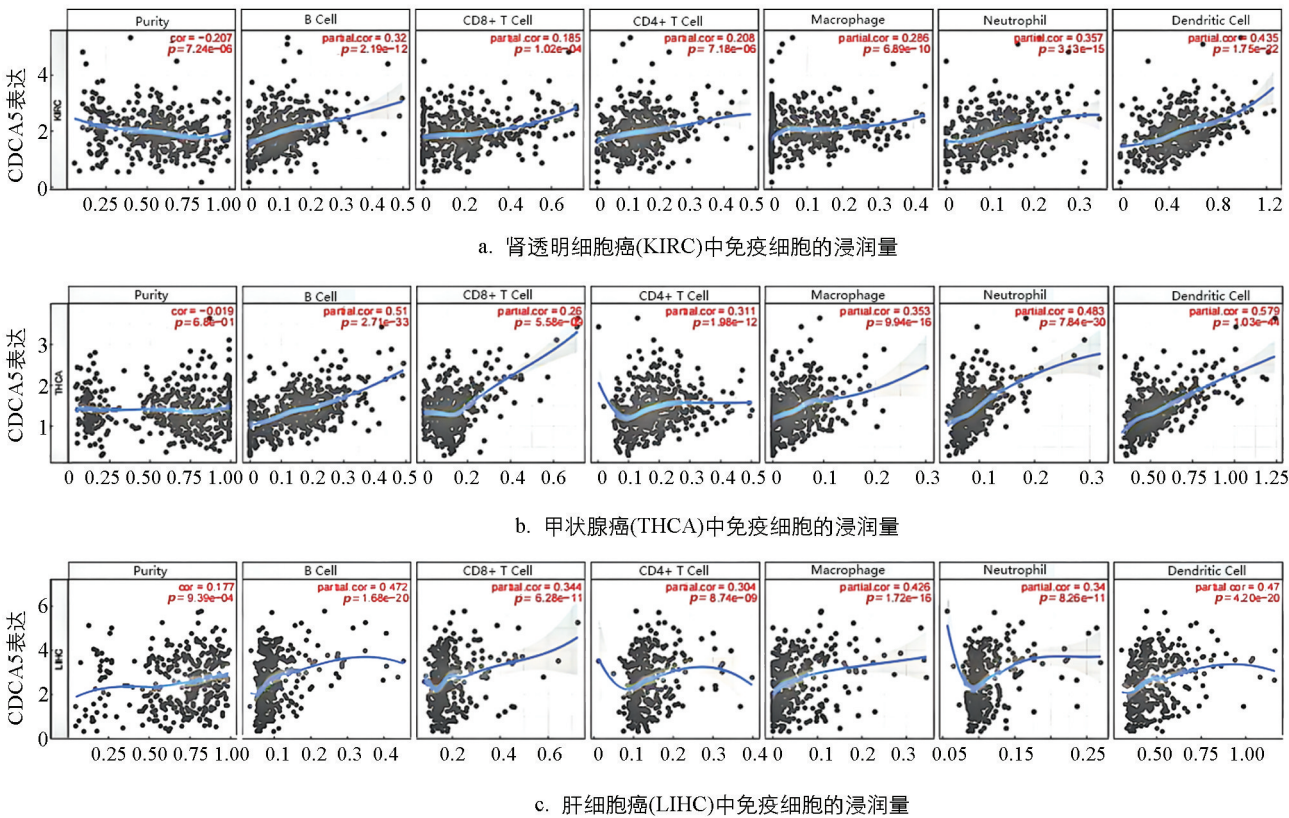


图 3 CDCA5 表达与多种恶性肿瘤中 6 种免疫细胞类型的相关性

2.5 CDCA5 表达与肿瘤免疫调控基因表达的相关性

本研究分析了 CDCA5 与趋化因子基因、免疫刺激基因、免疫和受体基因之间的关系. 结果显示,

CDCA5 在泛癌中的表达与 *CCL17*, *CCL27* 和 *BTNL2* 基因的表达呈正相关。此外, CDCA5 的表达与 MHC, HLA-G, CCRP, XCR1 等受体相关。

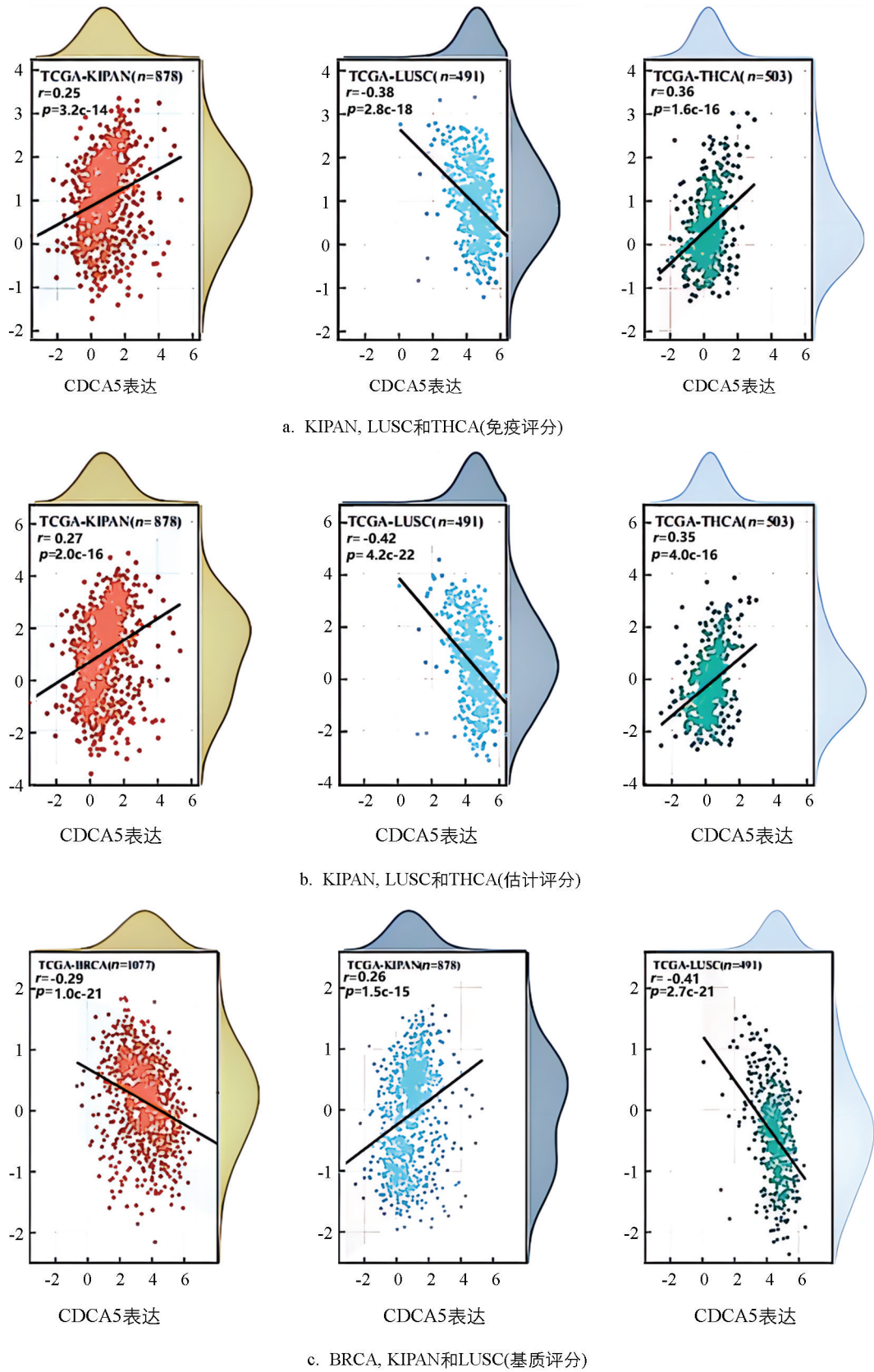


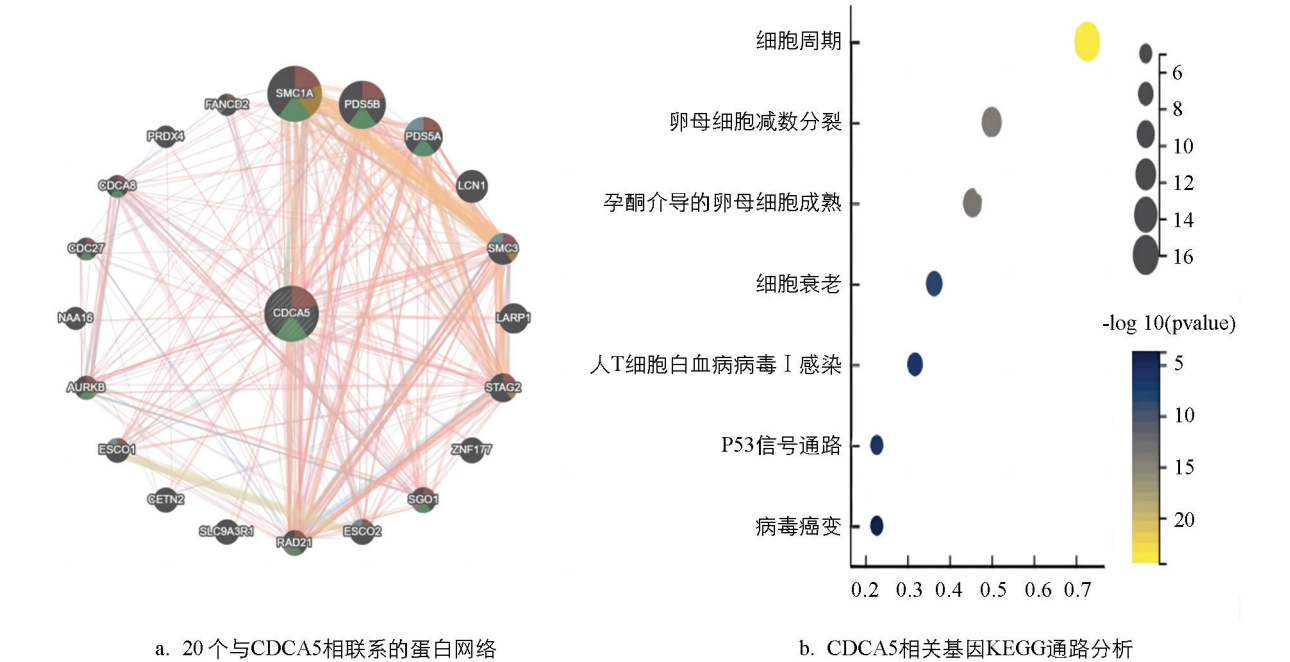
图 4 免疫浸润程度与 CDCA5 表达最相关的 3 种肿瘤评分

2.6 CDCA5 的表达与抗肿瘤药物的半抑制浓度 (IC₅₀) 分析

基于 GSCA 网站, 分析 GDSC 数据库结果显示, I-BEF-762, NPK76-II-72-1, Navitoclax, Vorinostat 和 WZ3105 对 CDCA5 表达的抑制率较高. CTRP 数据库的分析结果显示, 大多数化合物对 CDCA5 的抑制率较高, 尤其是多西紫杉醇.

2.7 富集分析

为了探究 CDCA5 在肿瘤发生癌变中发挥作用的可能过程, 使用 GeneMANIA 在线程序为 CDCA5 创建了一个蛋白网络(图 5a). 20 个来源于经实验验证的与 CDCA5 有密切联系的功能相似的基因位于外圆, 而关键基因位于中心, 显示 CDCA5 与 SMC1A, PDS5B, RAD21, PDS5A 和 SMC3 表现出显著的物理相互作用. 根据 KEGG 富集结果表明, “细胞周期”“卵母细胞减数分裂”“孕酮介导的卵母细胞成熟”“细胞衰老”“人 T 细胞白血病病毒 I 感染”“P53 信号通路”和“病毒癌变”可能参与了 CDCA5 在肿瘤致病中的作用(图 5b).



a. 20 个与 CDCA5 相联系的蛋白网络

b. CDCA5 相关基因 KEGG 通路分析

图 5 蛋白网络 (PPI) 和 KEGG 通路分析

2.8 CNV 和甲基化与 CDCA5 mRNA 表达的相关性

在泛癌中, CNV 和 CDCA5 mRNA 表达之间存在 Spearman 关联. 在 LUSC, BRCA, BLCA, OV, COAD, SKCM, LUAD 和 HNSC 中, CNV 与 CDCA5 mRNA 表达呈显著正相关; 相反, 这种相关性在 PCPG, STAD, 腱鞘巨细胞瘤 (TGCT), UCEC, KIRC, ACC, KIRP, KICH, MESO, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBC), 急性髓系白血病 (LAMLL), THCA, UVM, LGG, CHOL, THYM 和 LIHC 中并不显著. 在大多数肿瘤中, 甲基化与 CDCA5 mRNA 的表达呈负相关, 这种相关性在 TGCT, STAD, SKCM 和 BRCA 中尤为明显.

2.9 用免疫组化 (IHC) 检测 CDCA5 在肿瘤中的表达

肿瘤样本与正常样本均来自于人类蛋白组图谱数据库, 该数据库共包含 13 种不同人体组织的数据集. 使用免疫组化法验证 CDCA5 在肿瘤与癌旁组织中的表达, 分析 CDCA5 在肝恶性肿瘤、结肠恶性肿瘤组织和癌旁组织中的表达情况. 在肝恶性肿瘤细胞中, 绝大部分细胞呈中至强阳性胞质染色伴胞核染色, 在癌旁组织中呈阴性; 在结肠恶性肿瘤中, 呈强阳性胞核染色, 在癌旁组织中呈阴性 (中倍放大). CDCA5 在肝恶性肿瘤和结肠恶性肿瘤中的表达明显高于正常组织 (图 6).

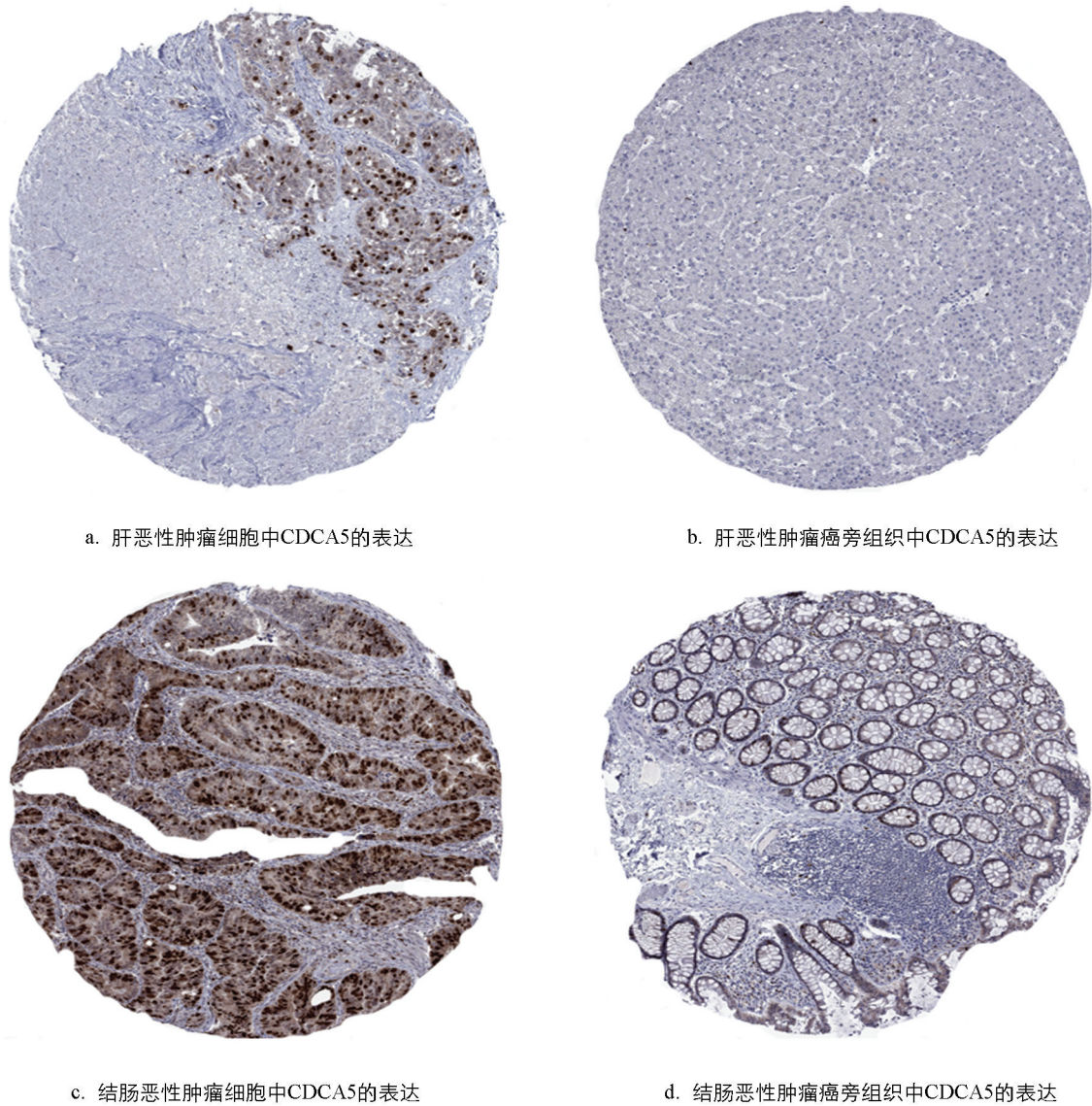


图 6 人类蛋白图谱中肝恶性肿瘤和结肠恶性肿瘤中 CDCA5 蛋白的表达

3 结论与讨论

姐妹染色单体的凝聚是细胞有丝分裂过程中染色体正确分离的关键，由黏合素复合体所介导^[20]。CDCA5 对于稳定黏合素复合物与 DNA 结合非常重要，以维持姐妹染色单体从 S 期到有丝分裂期的稳定黏合^[21]，因此，CDCA5 对于遗传物质在子细胞中的正确分布至关重要。CDCA5 和肿瘤之间的相关性已经证实，CDCA5 在多种肿瘤中表达明显增高并且与肿瘤细胞增殖、转移和侵袭相关，其中包括膀胱癌^[3]、肝癌^[4-5]、胃癌^[6]、肺癌^[7]和乳腺癌^[22-24]。本研究的主要结果如下：1) 与正常组织相比，肿瘤中 CDCA5 的表达明显升高；2) CDCA5 的高表达与肿瘤病理分期及预后不良相关；3) CDCA5 的表达与肿瘤浸润水平相关；4) CDCA5 的甲基化与肿瘤相关。这些结果表明，CDCA5 可作为肿瘤免疫浸润和预后不良的生物标志物。

富集分析显示，CDCA5 的高表达主要与细胞分裂和细胞周期有关。在 DNA 复制过程中，CDCA5 被招募到染色质中，以确保姐妹染色单体的内聚，同时在有丝分裂期调控姐妹染色单体凝聚的消除^[25]。CDCA5 通过其 C 端的最后 12 个氨基酸与黏合素复合体的 SA2 亚基相互作用，进而稳定姐妹染色单体的内聚^[26]。不受控制的生长和侵袭被认为是最危险的病理改变^[27]。DNA 复制和黏合素复合体 SMC3 亚基的乙酰化共同促进了 CDCA5 与内聚复合体的结合，而 WAPL 可以逆转这一过程。CDCA5 通过取代

WAPL与PDS5结合来阻止WAPL,使DNA从黏合素复合体中分离出来,从而维持染色体的凝聚^[28].在DNA断裂修复过程中,黏合素复合体被招募到DNA双链断裂位点,从而稳定姐妹染色单体凝聚.CDCA5在脊椎动物G2期稳定姐妹染色单体凝聚方面发挥着重要作用,当CDCA5从细胞中耗尽时,DNA双链断裂则无法修复,因此,CDCA5可能在DNA双链的修复中起辅助作用^[1].

肿瘤浸润性免疫细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,与肿瘤的发生发展及转移密切相关.在正常情况下,免疫系统能够识别和中和肿瘤微环境中的肿瘤细胞,然而肿瘤细胞可能会利用多种生存生长和逃避机制来有效躲避免疫系统.肿瘤免疫治疗可以恢复机体自然的抗肿瘤免疫反应,肿瘤浸润性免疫细胞对各种恶性肿瘤患者的预后具有临床影响^[29].研究表明,肿瘤浸润性免疫细胞会增加PD-1和PD-L1的表达,与肿瘤患者较差的预后和组织学分级相关^[30].CDCA5的表达与肿瘤纯度良好相关,但与免疫细胞浸润程度呈负相关,因此,CDCA5过表达与KIRC,THCA和LIHC的不良预后相关.这些数据还表明,CDCA5的表达与肿瘤浸润水平有关.在未来的研究中,我们可以通过检测CDCA5的表达水平来评价免疫治疗的效果,还可以开发针对CDCA5的靶向治疗,并可与传统的免疫治疗相结合,提高其疗效.

本研究还深入研究了CNV、甲基化与CDCA5 mRNA表达之间的关系.此外,根据人类蛋白图谱,使用免疫组化方法验证了CDCA5在肝恶性肿瘤和结肠恶性肿瘤中的蛋白表达.这些结果证实了肝恶性肿瘤和结肠恶性肿瘤的泛癌生物信息学分析结果的准确性和可靠性,我们将在更多的肿瘤中进行类似的分子生物学验证.

虽然CDCA5的表达与人类恶性肿瘤的免疫和临床生存相关,但尚不确定CDCA5是否一定通过免疫途径影响临床生存.未来还需要进一步的体外或体内生物学实验加以验证,以增加治疗的有效性.

本研究对CDCA5进行了全面的评估,揭示了其作为患者预后指标的潜在作用及免疫调节作用.CDCA5是否可以作为肿瘤免疫治疗的靶点,有待进一步探索.

参考文献:

- [1] ZHANG N G, PATI D. Sororin is a Master Regulator of Sister Chromatid Cohesion and Separation [J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(11): 2073-2083.
- [2] RANKIN S, AYAD N G, KIRSCHNER M W. Sororin, a Substrate of the Anaphase-Promoting Complex, is Required for Sister Chromatid Cohesion in Vertebrates [J]. *Molecular Cell*, 2005, 18(2): 185-200.
- [3] FU G H, XU Z J, CHEN X Y, et al. CDCA5 Functions as a Tumor Promoter in Bladder Cancer by Dysregulating Mitochondria-Mediated Apoptosis, Cell Cycle Regulation and PI₃k/AKT/mTOR Pathway Activation [J]. *Journal of Cancer*, 2020, 11(9): 2408-2420.
- [4] CHEN H, CHEN J, ZHAO L, et al. CDCA5, Transcribed by E2F1, Promotes Oncogenesis by Enhancing Cell Proliferation and Inhibiting Apoptosis via the AKT Pathway in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(8): 1846-1854.
- [5] CAI C Z, WANG W L, TU Z H. Aberrantly DNA Methylated-Differentially Expressed Genes and Pathways in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Journal of Cancer*, 2019, 10(2): 355-366.
- [6] ZHANG Z Y, SHEN M Y, ZHOU G R. Upregulation of CDCA5 Promotes Gastric Cancer Malignant Progression via Influencing Cyclin E1 [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2018, 496(2): 482-489.
- [7] HUANG J B, LI Y, LU Z L, et al. Analysis of Functional Hub Genes Identifies CDC45 as an Oncogene in Non-small Cell Lung Cancer-a Short Report [J]. *Cellular Oncology (Dordrecht)*, 2019, 42(4): 571-578.
- [8] SAITO Y, KOYA J, KATAOKA K. Multiple Mutations within Individual Oncogenes [J]. *Cancer Science*, 2021, 112(2): 483-489.
- [9] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging Biological Principles of Metastasis [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 670-691.
- [10] CELIÀ-TERRASSA T, KANG Y B. Metastatic Niche Functions and Therapeutic Opportunities [J]. *Nature Cell Biology*, 2018, 20(8): 868-877.

- [11] HUI L L, CHEN Y. Tumor Microenvironment: Sanctuary of the Devil [J]. *Cancer Letters*, 2015, 368(1): 7-13.
- [12] PITT J M, MARABELLE A, EGGERMONT A, et al. Targeting the Tumor Microenvironment: Removing Obstruction to Anticancer Immune Responses and Immunotherapy [J]. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 2016, 27(8): 1482-1492.
- [13] 王苗, 张国洪. 考虑化疗、免疫治疗及分布时滞的肿瘤动力学模型 [J]. *西南师范大学学报(自然科学版)*, 2021, 46(1): 153-159.
- [14] TOMCZAK K, CZERWIŃSKA P, WIZNEROWICZ M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an Immeasurable Source of Knowledge [J]. *Contemporary Oncology*, 2015, 19(1A): A68-A77.
- [15] CONSORTIUM G. The Genotype-tissue Expression (GTEx) Project [J]. *Nature Genetics*, 2013, 45(6): 580-585.
- [16] LI B, SEVERSON E, PIGNON J C, et al. Comprehensive Analyses of Tumor Immunity: Implications for Cancer Immunotherapy [J]. *Genome Biology*, 2016, 17(1): 174.
- [17] LI T W, FAN J Y, WANG B B, et al. TIMER: a Web Server for Comprehensive Analysis of Tumor-infiltrating Immune Cells [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(21): 108-110.
- [18] LIU C J, HU F F, XIA M X, et al. GSCALite: a Web Server for Gene Set Cancer Analysis [J]. *Bioinformatics*, 2018, 34(21): 3771-3772.
- [19] KANEHISA M, SATO Y, FURUMICHI M, et al. New Approach for Understanding Genome Variations in KEGG [J]. *Nucleic Acids Research*, 2019, 47(D1): 590-595.
- [20] LADURNER R, KREIDL E, IVANOV M P, et al. Sororin Actively Maintains Sister Chromatid cohesion [J]. *The EMBO Journal*, 2016, 35(6): 635-653.
- [21] NISHIYAMA T, SYKORA M M, HUIS IN 'T VELD P J, et al. Aurora B and Cdk1 Mediate Wapl Activation and Release of Acetylated Cohesin from Chromosomes by Phosphorylating Sororin [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110(33): 13404-13409.
- [22] ZHOU Q, REN J B, HOU J X, et al. Co-expression Network Analysis Identified Candidate Biomarkers in Association with Progression and Prognosis of Breast Cancer [J]. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 2019, 145(9): 2383-2396.
- [23] FU Y, ZHOU Q Z, ZHANG X L, et al. Identification of Hub Genes Using Co-expression Network Analysis in Breast Cancer as a Tool to Predict Different Stages [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2019, 25: 8873-8890.
- [24] PHAN N N, WANG C Y, LI K L, et al. Distinct Expression of CDCA3, CDCA5, and CDCA8 Leads to Shorter Relapse Free Survival in Breast Cancer Patient [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(6): 6977-6992.
- [25] NISHIYAMA T, LADURNER R, SCHMITZ J, et al. Sororin Mediates Sister Chromatid Cohesion by Antagonizing Wapl [J]. *Cell*, 2010, 143(5): 737-749.
- [26] ZHANG N G, PATI D. C-terminus of Sororin Interacts with SA2 and Regulates Sister Chromatid Cohesion [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(6): 820-826.
- [27] Evan G I, Vousden K H. Proliferation, Cell Cycle and Apoptosis in Cancer [J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 342-348.
- [28] BORTON M T, RASHID M S, DREIER M R, et al. Multiple Levels of Regulation of Sororin by Cdk1 and Aurora B [J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2016, 117(2): 351-360.
- [29] BECHT E, GIRALDO N A, DIEU-NOSJEAN M C, et al. Cancer Immune Contexture and Immunotherapy [J]. *Current Opinion in Immunology*, 2016, 39: 7-13.
- [30] MIKAMI S, MIZUNO R, KONDO T, et al. Clinical Significance of Programmed Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Expression in the Tumor Microenvironment of Clear Cell Renal Cell Carcinoma [J]. *Cancer Science*, 2019, 110(6): 1820-1828.