

AGGF1基因与人类肿瘤之间的泛癌分析

车逸宁 甄思斌 王晓 赵燕 李冕[△]

山东第一医科大学生物医学科学学院, 山东济南 250000

[摘要] 目的 通过生物信息学方法进行血管生长因子(AGGF1)基因与人类肿瘤之间的泛癌分析,探究AGGF1的表达与不同癌症临床预后的关系及其分子作用机制。方法 利用癌症基因组图谱(TCGA)和基因型-组织表达(GTEx)等数据库的数据和基因的表达、改变等分子特征,对多种肿瘤的AGGF1基因进行全面检测。结果 AGGF1在肝癌、胆管癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤和胸腺癌组织中显著高表达,在肾透明细胞癌、甲状腺癌和肾嫌色细胞癌组织中显著降低($P < 0.05$)。AGGF1的高表达与膀胱尿路上皮癌、宫颈鳞癌和腺癌、肾嫌色细胞癌、脑低级别胶质瘤的预后不良有关,其低表达与肾透明细胞癌的预后不良有关($P < 0.05$)。结论 根据AGGF1基因与人类肿瘤之间的泛癌分析及相关文献查询,AGGF1可能是肝细胞肝癌的潜在治疗靶点,并且可能与血管内皮生长因子合作,参与胃癌的肿瘤血管生成,AGGF1蛋白阳性表达与乳腺癌患者的预后相关并且AGGF1基因可能参与结直肠癌细胞迁移和侵袭。

[关键词] AGGF1; VG5Q; 肿瘤; 预后; 生物信息学

[中图分类号] R730.2

[文献标识码] A

[文章编号] 2095-0616 (2025)02-0004-04

DOI:10.20116/j.issn2095-0616.2025.02.01

Analysis of pan-cancer between AGGF1 gene and human tumor

CHE Yining ZHEN Sibin WANG Xiao ZHAO Yan LI Mian

School of Biomedical Sciences, Shandong First Medical University, Shandong, Jinan 250000, China

[Abstract] **Objective** To analyze the pan-cancer between angiogenic factor with G patch and FHA domains 1 (AGGF1) gene and human tumor by bioinformatics method, and to explore the relationship between the expression of AGGF1 and the clinical prognosis of different cancers and its molecular mechanism. **Methods** Comprehensive detection of AGGF1 gene in various tumors was conducted using data from databases such as the cancer genome atlas (TCGA) and Genotype-Tissue Expression (GTEx), as well as molecular characteristics such as gene expression and changes. **Results** AGGF1 was highly expressed in hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, diffuse large B-cell lymphoma and thoracic adenocarcinoma, but significantly decreased in renal clear cell carcinoma, thyroid carcinoma and renal chromophobe cell carcinoma ($P < 0.05$). The high expression of AGGF1 is related to the poor prognosis of bladder urothelial carcinoma, cervical squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, renal chromophobe cell carcinoma and low-grade glioma, and its low expression is related to the poor prognosis of renal clear cell carcinoma ($P < 0.05$). **Conclusion** According to the pan-cancer analysis between AGGF1 gene and human tumor and related literature search, AGGF1 may be a potential therapeutic target for hepatocellular carcinoma, and may cooperate with vascular endothelial growth factor to participate in tumor angiogenesis of gastric cancer. The positive expression of AGGF1 protein is related to the prognosis of breast cancer patients, and AGGF1 gene may participate in the migration and invasion of colorectal cancer cells.

[Key words] AGGF1; VG5Q; Tumor; Prognosis; Bioinformatics

血管生长因子(angiogenic factor with G patch and FHA domains 1, AGGF1)又被称为VG5Q,是2004年在对先天性静脉畸形肥大综合征(klippel-trenaunay syndrome, KTS)患者的研究中新发现的一个参与血管生成的基因^[1]。AGGF1基因全长共4049个碱基对,包含一个开放阅读框、编码714氨基酸的

[基金项目] 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)

(2021ZDSYS27)。

[△]通讯作者

蛋白质,AGGF1广泛表达于人类正常细胞和癌症细胞,有研究报道了AGGF1在癌症组织中的异常表达及其与恶性进展的关系,例如在胃癌(stomach adenocarcinoma, STAD)、肝细胞肝癌(liver hepatocellular carcinoma, LIHC)和浆液性卵巢癌症中^[2]。

人p53基因是癌症中最常见的突变基因之一。作为一种转录因子,p53直接或间接参与调控众多基因,其中涉及细胞周期阻滞、细胞衰老凋亡和DNA的修复等^[3]。有研究表明,AGGF1在肿瘤细胞内通

过调节 p53 发挥肿瘤抑制因子的作用, AGGF1 拮抗鼠双微染色体 2 (murine double minute 2, MDM2) 基因抑制 p53 的泛素化, 增加 p53 的乙酰化、磷酸化、稳定性和表达水平, 激活 p53 靶基因的转录, 调节细胞增殖、细胞周期和细胞凋亡^[4]。

近年来, AGGF1 在肿瘤领域的研究飞速发展, 血管持续生成是原发性癌症的主要特征之一, 有研究表明, AGGF1 可以促进血管生成并改善缺血功能, 为肿瘤的进一步生长、侵袭和转移提供条件^[5]。例如有研究表明 AGGF1 在体外可促进大肠癌细胞愈合、迁移和侵袭, 在体内可导致肿瘤远处转移且 AGGF1 与大肠癌患者无病生存期 (disease free survival, DFS) 和总体生存期 (overall survival, OS) 显著相关^[6]。

AGGF1 的泛癌研究缺乏, 因此本研究在癌症基因组图谱 (the cancer genome atlas, TCGA) 等数据库中详细深入地进行挖掘, 研究 AGGF1 基因的表达对于不同类型的癌症的影响, 特别是临床预后和免疫浸润, 进一步探究其可能的分子机制。

1 资料与方法

1.1 基因表达分析

在 TIMER2 分析网站的“GENE_DE”部分中输入 AGGF1, 分析其在 TCGA 数据库中的不同肿瘤或肿瘤不同病理阶段与相邻正常组织间的表达差异。可以利用 GEPIA2 工具中“Expression Analysis”下的“EXPRESSION DIY-BoxPlot”部分分析某些正常组织缺乏的肿瘤, 设置参数为“ $P=0.01$, $\log_2FC=1$ ”获得 AGGF1 基因在肿瘤组织和通过基因型-组织表达 (Genotype-Tissue Expression, GTEx) 数据库得到相应的正常组织之间表达差异的数据并绘制成为直方图。通过 GEPIA2 中的“Stage Plot”部分绘制肿瘤细胞中不同病理阶段 AGGF1 的表达情况图谱。

1.2 基因生存预后分析

利用 GEPIA2 网站, 在“Survival Analysis”部分获得 AGGF1 在所有 TCGA 肿瘤中的 OS 和 DFS 差异图谱, 设置参数为“Cutoff-Hight (50%), Cutoff-low (50%)”从而获得低表达组与高表达组的生存曲线分析图。

1.3 免疫浸润分析

对于 AGGF1 在所有的 TCGA 肿瘤中免疫浸润与表达之间联系的分析, 可通过 TIMER2 网站中的“Immune”模块进行。利用 TIMER、CIBERSOR-ABS 和 EPIC 等算法来评估免疫浸润, 从而得出 P 值和偏相关系数 (partial correlation, COR) 值, 这些数值都能通过纯度调整后的 Spearman's 等级相关检验, 并最终将其绘制成热图和散点图。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 28.0 统计学软件对所有基因表达数据进行相关分析, 数据类型为每百万个 RNA 分子中的转录本数 (transcripts per million, TPM)。两组间差异表达分析采用 Wilcoxon 检验, 相关性分析采用 Spearman 秩相关系数。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

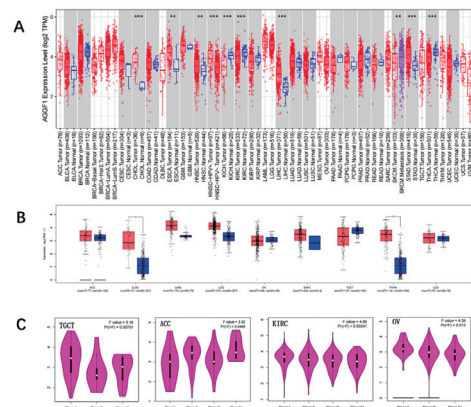
2 结果

2.1 基因表达分析

通过 TIMER2 网站分析 TCGA 数据库里不同类型肿瘤组织中 AGGF1 的表达水平。LIHC、胆管癌 (cholangiocarcinoma, CHOL)、STAD 中的 AGGF1 表达水平相较于对照组显著提高 ($P < 0.001$), 肾透明细胞癌 (kidney renal clear cell carcinoma, KIRC) 中 AGGF1 的表达水平相较于对照组显著降低 ($P < 0.001$) (图 1A)。

将 GTEx 数据集的正常组织作为对照, 进一步分析 AGGF1 在脑低级别胶质瘤 (brain lower grade glioma, LGG)、急性髓细胞样白血病 (acute myeloid leukemia, LAML) 等的正常组织和肿瘤组织表达差异, 其中在 THYM 和 DLBC 的正常组织和肿瘤组织 AGGF1 基因的表达比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 1B)。

使用 GEPIA2 中“Pathological Stage Plot”模块探究 AGGF1 的表达与癌症病理阶段的相关性, 其中肾上腺皮质癌 (adrenocortical carcinoma, ACC)、KIRC、卵巢浆液性囊腺癌 (ovarian serous cystadenocarcinoma, OV)、睾丸癌 (testicular germ cell tumors, TGCT) 组织中 AGGF1 表达随着肿瘤的进展呈上升趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (图 1C)。

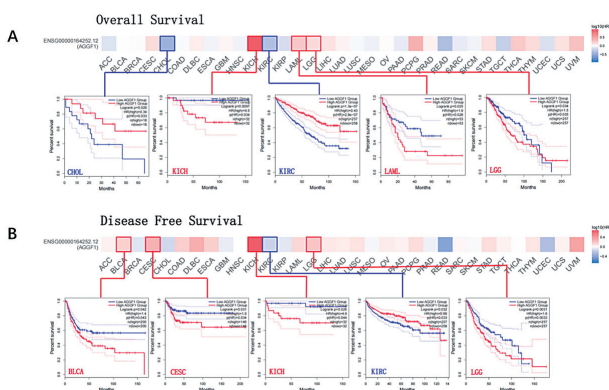


注 A: AGGF1 基因在多种癌症或某一特定肿瘤亚型的表达水平, * $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; B: 对于从 TCGA 中得到的 ACC、DLBC、LAML、LGG、OV、SARC、TGCT、THYM 和 UCS 肿瘤类型, 对照 GTEx 数据库中相对应的正常组织, 进行方框图的绘制 (* $P < 0.05$); C: TGCT、ACC、KIRC 和 OV 的主要病理阶段时期 AGGF1 基因的表达水平 [$\log_2(TPM+1)$]

图 1 AGGF1 基因在不同肿瘤和病理学阶段的表达水平

2.2 生存预后分析

根据 AGGF1 的表达水平,将肿瘤病例划分为高表达组和低表达组,并分别探究 AGGF1 基因的表达量与不同肿瘤患者预后的关系。如图 2A 所示,高表达组的 AGGF1 与 KICH ($P=0.034$) 等癌症的 OS 预后不良有关;低表达组的 AGGF1 与 CHOL ($P=0.033$)、KIRC ($P=0.0025$) 癌症的 OS 预后不良有关。DFS 分析(图 2B)显示 AGGF1 的高表达与膀胱尿路上皮癌(bladder urothelial carcinoma, BLCA) ($P=0.043$) 等癌症病例的预后不良有关,AGGF1 的低表达与 KIRC ($P=0.033$) 癌症病例预后不良有关(表 1)。



注 A: AGGF1 表达与不同肿瘤的 OS 的预后情况的相关性; B: 利用 GEPIA2 对 AGGF1 表达与不同肿瘤的 DFS 的预后情况的相关性

图 2 AGGF1 基因在不同肿瘤组织中表达水平与其生存预后情况的相关性

表 1 AGGF1 基因的表达量与不同肿瘤患者预后的关系

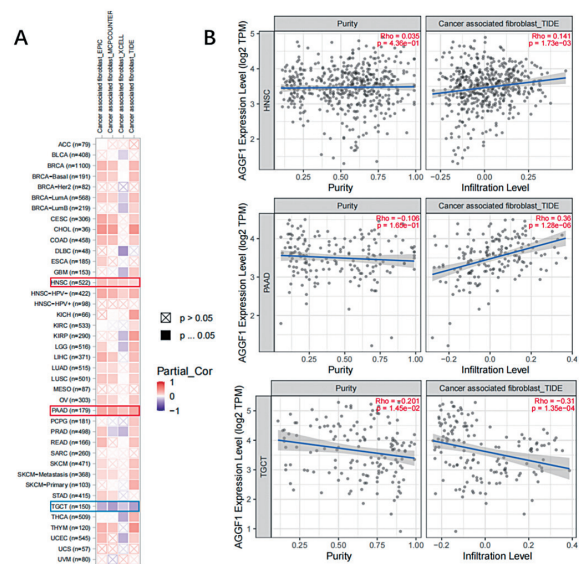
组别	生存预后分析类型	癌症类型
高表达组	OS 预后不良	KICH、LAML、LGG
	DFS 分析预后不良	BLCA、CESC、KICH、LGG
低表达组	OS 预后不良	CHOL、KIRC
	DFS 分析预后不良	KIRC

注 OS: 总体生存期; DFS: 无病生存期; CHOL: 胆管癌; KIRC: 肾透明细胞癌; LGG: 脑低级别胶质瘤; LAML: 急性髓细胞样白血病; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; KICH: 肾嫌色细胞癌(kidney chromophobe); CESC: 宫颈鳞癌和腺癌(cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma)

2.3 免疫浸润分析

通过使用 TIMER 工具来探究不同的免疫细胞浸润水平与在不同癌症中 AGGF1 基因表达之间的潜在关系。发现头颈鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC) 和胰腺癌(pancreatic adenocarcinoma, PAAD) 中 AGGF1 的表达与肿瘤相关成纤维细胞的浸润水平呈正相关,而

TGCT 中 AGGF1 的表达与相关成纤维细胞的浸润水平呈负相关(图 3)。



注 A: 肿瘤相关成纤维细胞浸润与 AGGF1 表达的相关性热图; B: 肿瘤相关成纤维细胞浸润与 AGGF1 表达的相关性分析

图 3 免疫浸润分析

3 讨论

通过文献检索,未检索到从整体角度对 AGGF1 进行泛癌分析的文献。因此本研究根据 TCGA 以及 GTEX 等数据库的数据和基因的表达、改变等分子特征,对多种肿瘤的 AGGF1 基因进行全面检测。

AGGF1 在 LIHC 和 STAD 等癌症中高表达。LIHC 是原发性肝癌中最常见的病理类型,具有发病率高及预后差的特点^[7]。2021 年 *Ca Cancer J Clin* 杂志统计结果表明,2020 年全球有 905 677 人被诊断为肝癌,有 830 180 人因罹患肝癌病死,癌症病死原因全球排名第 3 位,特别是在中国,根据 2015 年的数据,肝癌发病人数 37 万,病死人数 32.6 万^[8]。值得注意的是,AGGF1 在 LIHC 中的表达显著高于周围非肿瘤组织,其表达增加与肿瘤血管生成有关,因此判断 AGGF1 可能是 LIHC 的潜在治疗靶点^[9]。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种非常有效的促血管生成因子^[10]。它也被称为 VEGF-A,是 VEGF 血小板相关有丝分裂原生长因子家族的成员,VEGF 是癌症中血管生成的关键中介因子,它由于癌基因的表达、多种生长因子产生和缺氧而上调。血管生成对癌症的发展和生长至关重要^[11]。有研究表明,在 STAD 组织中 VEGF 的过表达与肿瘤的不良预后和侵袭性行为相关,而 AGGF1 和 VEGF 的表达呈显著的正相关,预测 AGGF1 可能与 VEGF 合作,参与 STAD 的肿瘤血管生成^[12]。

在分析 AGGF1 在 TCGA 数据库中癌症组织的表达水平时,发现对于结肠腺癌和乳腺癌 AGGF1 的表达相较于正常组织也有一定程度的升高。有研究通过体外实验证实 AGGF1 可以促进结直肠癌细胞伤口愈合、迁移和侵袭,表明 AGGF1 可能参与了结直肠癌的转移,其结果与在 STAD 和 LIHC 中的研究一致^[13]。另有研究表明 AGGF1 基因参与结直肠癌细胞迁移和侵袭,证实了 AGGF1 可通过 Wnt/ β -catenin 信号通路,调控结直肠癌细胞迁移和侵袭^[14]。乳腺癌目前仍是威胁女性健康的首要恶性肿瘤,根据临床实践得出 AGGF1 蛋白阳性表达与乳腺癌患者的预后相关,AGGF1 蛋白表达阳性患者预后差,易出现复发、转移甚至病死^[15]。

综上所述,通过进行 AGGF1 基因与人类肿瘤之间的泛癌分析,了解了 AGGF1 的表达与临床预后、免疫细胞浸润、肿瘤突变或肿瘤不稳定性的统计相关性,对于着重讨论的 LIHC、STAD、结直肠癌和乳腺癌,得出的分析结果与以往的文献研究基本一致,这有助于从临床角度了解 AGGF1 在肿瘤的发生中起到的作用。另外本研究主要使用 TCGA 数据库,存在一定局限性,在以后的研究中可以使用多个数据库分析并且进行实验验证,从而得到更加完善的结果。

利益冲突:所有作者声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Tian XL, Kadaba R, You SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome[J]. *Nature*, 2004, 427: 640-645.
- [2] Zhang X, Sun H, Chen W, et al. Elevated expression of AGGF1 predicts poor prognosis and promotes the metastasis of colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19 (1): 1252.
- [3] 魏红,刘倩,张祖禹,等.靶向 p53 信号通路在癌症治疗中的作用[J]. *生命的化学*, 2023, 43 (9): 1405-1411.
- [4] Si W, Zhou B, Xie W, et al. Angiogenic factor AGGF1 acts as a tumor suppressor by modulating p53 post-transcriptional modifications and stability via MDM2[J]. *Cancer Lett*, 2021, 497: 28-40.
- [5] Mao X, Wu X, Guo J, et al. Expression of AGGF1 and Twist1 in hepatocellular carcinoma and their correlation with vasculogenic mimicry[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13 (7): 1646-1654.
- [6] 刘鼎晨. LncRNA MALAT1、miR-367-3p 和 AGGF1 在胃癌中表达的相关性分析[D]. 合肥:安徽医科大学, 2021: 51.
- [7] 张艳芳,许亮亮,徐明清.影响中国肝癌的分期方案标准 I 期肝细胞癌患者预后及微血管侵犯的危险因素分析[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2023, 30 (12): 1439-1443.
- [8] 张泽川,孙倍成.肝细胞肝癌的免疫治疗基础和临床研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50 (4): 345-350.
- [9] Wang W, Li GY, Zhu JY, et al. Overexpression of AGGF1 is correlated with angiogenesis and poor prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32 (4): 131.
- [10] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59 (2): 455-467.
- [11] Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer[J]. *Oncology*, 2005, 69 (Suppl 3): 4-10.
- [12] Yao HH, Wang BJ, Wu Y, et al. High expression of angiogenic factor with G-patch and FHA Domain1 (AGGF1) predicts poor prognosis in gastric cancer[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 1286-1294.
- [13] 王磊,薛松,单长凤,等.结直肠癌中 NCAPH、AGGF1 及 TM4SF1 的表达及与预后的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2023, 43 (6): 1126-1135.
- [14] 杨鹏,吴捷,陈文斌. AGGF1 通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进结直肠癌发生发展[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38 (11): 1319-1326.
- [15] 王波,董小林. AGGF1 在乳腺癌中的表达与预后的关系[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39 (12): 2685-2691.

(收稿日期:2024-01-28)