

MYEOV与TMB：评价肺癌预后及ICIs疗效的新指标

管梓彤^{1,2}, 宋禄红^{1,2}, 代成成³, 马学真^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²康复大学青岛中心医院, 山东 青岛

³康复大学青岛中心医院立体定向放疗科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年5月25日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月27日

摘要

肺癌是目前全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，精准治疗面临驱动基因突变靶向药物覆盖率不足及免疫检查点抑制剂(ICIs)有效率低的挑战。肿瘤突变负荷(TMB)能够反映新抗原生成潜力，进而影响免疫系统识别并激活抗肿瘤反应的能力，可以作为ICIs治疗疗效的预测标志物，但其具体机制尚不明确。本研究通过整合TCGA、CCLE及cBioPortal数据库的肺癌样本数据，以TMB中位值分组鉴定出751个上调差异表达基因(DEGs)，与1170个预后相关基因取交集获得24个关键基因。多因素Cox分析确定MYEOV为独立预后危险因素(HR > 1)，其在肺癌组织表达显著高于正常组织($p < 0.05$)，且高TMB组表达水平更高($p < 0.05$)。富集分析显示DEGs主要参与嗅觉传导、脂肪代谢及G蛋白偶联受体信号通路。免疫相关性分析表明MYEOV与TNFSF15、CD80等免疫检查点显著相关($p < 0.05$)，且与TMB呈正相关($r = 0.16, p < 0.001$)。全外显子测序验证显示肺癌患者TMB水平与体细胞变异数正相关，转录组测序证实MYEOV在癌组织过表达($p < 0.05$)。研究结果表明，MYEOV是肺癌独立预后风险基因，其高表达与TMB正相关，且通过调控免疫检查点影响肿瘤微环境，参与免疫逃逸。联合TMB与MYEOV检测有望提升ICIs治疗疗效预测精度，为肺癌精准治疗提供新策略。

关键词

肺癌, 肿瘤突变负荷, 免疫检查点抑制剂, MYEOV, 预后

MYEOV and TMB: Novel Biomarkers for Assessing Lung Cancer Prognosis and ICIs Efficacy

Zitong Guan^{1,2}, Luhong Song^{1,2}, Chengcheng Dai³, Xuezheng Ma^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 管梓彤, 宋禄红, 代成成, 马学真. MYEOV 与 TMB: 评价肺癌预后及 ICIs 疗效的新指标[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 1670-1682. DOI: 10.12677/acm.2025.1561903

³Department of Stereotactic Radiation Oncology, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao Shandong

Received: May 25th, 2025; accepted: Jun. 17th, 2025; published: Jun. 27th, 2025

Abstract

Lung cancer currently has the highest global incidence and mortality rates among malignant tumors, with precision treatment facing challenges including insufficient coverage of targeted therapies for driver gene mutations and low response rates to immune checkpoint inhibitors (ICIs). Tumor mutational burden (TMB) reflects neoantigen generation potential and influences immune system recognition and activation of anti-tumor responses, serving as a predictive biomarker for ICIs efficacy. However, its underlying mechanisms remain unclear. This study integrated lung cancer sample data from TCGA, CCLE, and cBioPortal databases, identifying 751 upregulated differentially expressed genes (DEGs) through TMB median-based stratification. Intersection with 1170 prognosis-associated genes yielded 24 key genes. Multivariate Cox analysis identified MYEOV as an independent prognostic risk factor ($HR > 1$), showing significantly higher expression in tumor tissues versus normal tissues ($p < 0.05$) and elevated levels in high-TMB groups ($p < 0.05$). Enrichment analysis revealed DEGs primarily involved in olfactory transduction, lipid metabolism, and G protein-coupled receptor signaling pathways. Immune correlation analysis demonstrated MYEOV's significant associations with immune checkpoints including TNFSF15 and CD80 ($p < 0.05$), and positive correlation with TMB ($r = 0.16, p < 0.001$). Whole exome sequencing (WES) confirmed TMB's positive correlation with somatic mutation counts, while transcriptome sequencing validated MYEOV overexpression in tumor tissues ($p < 0.05$). These findings establish MYEOV as an independent prognostic risk gene in lung cancer, with its high expression correlating positively with TMB. MYEOV likely modulates immune checkpoints to influence the tumor microenvironment and promote immune escape. Combined assessment of TMB and MYEOV may enhance prediction accuracy for ICIs therapeutic efficacy, offering novel strategies for precision treatment in lung cancer.

Keywords

Lung Cancer, Tumor Mutational Burden, Immune Checkpoint Inhibitors, MYEOV, Prognosis

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌作为全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，其疾病负担与社会影响受到医学界和公共卫生领域的关注。2022 年全球癌症统计数据显示，肺癌以新增 248 万例(占癌症总病例 12.4%)重新成为第一大癌症，死亡病例达 182 万例(占总死亡 18.7%) [1]。目前，肺癌仍是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，2022 年新发病例 106.06 万，死亡 73.33 万，占有恶性肿瘤的 22.0%和 28.5% [2]。早期肺癌常无明显症状，出现症状时已为晚期，直接导致肺癌患者预后差，晚期肺癌患者 5 年生存率约在 20%左右 [3]。

肺癌主要分为小细胞肺癌(Small Cell Lung Carcinoma, SCLC)和非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)，NSCLC 主要包括肺腺癌(Lung Adenocarcinoma, LUAD)、肺鳞状细胞癌(Lung Squamous cell Carcinoma, LUSC)和大细胞癌(Large Cell Carcinoma, LCC)。吸烟仍是肺癌首要危险因素，约 85%的肺

癌病例与烟草暴露直接相关,且男性发病率显著高于女性($IRR = 2.2 \sim 5.6$)。此外,职业暴露(如石棉、砷)、空气污染($PM_{2.5}$)、遗传易感性(如 $EGFR$ 、 ALK 基因变异)及慢性肺部疾病(如 $COPD$)亦为重要诱因。值得注意的是,非吸烟人群肺癌比例上升,提示环境与基因交互作用的复杂性[4]。

近年来,肺癌的治疗从传统化疗逐渐转向精准靶向与免疫治疗。靶向药物针对特定驱动基因突变(如 $EGFR$ 、 ALK 、 $ROS1$ 等)直接抑制肿瘤细胞增殖信号通路。然而,临床上仅有 30%~50%患者携带可靶向的驱动基因突变,罕见突变(如 $HER2$ 、 RET 等)仍缺乏有效药物[5]。因此,免疫疗法应运而生。研究表明,免疫检查点抑制剂(ICIs)具有可耐受的安全性、免疫记忆导致的持续治疗反应性等优势[6]。但 ICIs 对实体瘤患者的总体有效率仅为 20%~40%,且不同癌种间差异显著,由于其耐药机制复杂,单一标志物不足以全面评估免疫应答,需要多种标志物检测提升预测精度,实现精准免疫治疗的全面落地[7]。

肿瘤突变负荷(Tumor Mutational Burden, TMB)指肿瘤基因组编码区每兆碱基(mut/Mb)的非同义体细胞突变数量,反映肿瘤产生新抗原的潜力。新抗原可被免疫系统识别为“非我”,激活 T 细胞介导的抗肿瘤免疫反应,从而增强 ICIs 的疗效[8]。TMB 在一定程度上可以反映肿瘤细胞内 DNA 修复的损伤情况。DNA 错配修复系统(Mismatch Repair, MMR)的核心功能是识别并纠正 DNA 复制过程中产生的碱基错配。MMR 突变会导致基因组微卫星区域的重复序列长度异常改变,这种现象称为微卫星不稳定性(Microsatellite Instability, MSI)。在多种肿瘤中,dMMR 和 MSI-H 患者具有较高的 TMB [9] [10]。研究表明,TMB 可以作为预测 ICIs 治疗的生物标记物,但其具体机制尚不明确[11]。因此,本研究旨在通过生物信息学分析方法分析不同 TMB 状态下的基因特异性及表达模式,进一步探索 TMB 与肺癌之间的关系。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

The cBioPortal for Cancer Genomics (<https://www.cbioportal.org/>)是一个整合分析了大规模癌症基因组学数据的公共资源数据库。本研究从 cBioPortal 中获取 LUAD 和 LUSC 的表达谱和临床信息,包含 495 例 LUAD 样本和 474 例 LUSC 样本。从 The Cancer Genome Atlas Program (TCGA)数据库 (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>)下载 33 种癌症的基因表达谱及临床信息,从 CCLE 数据库(<https://sites.broadinstitute.org/ccle>)中下载 21 种癌症细胞系数据。

2.2. 表达和差异分析

采用 Wilcoxon 秩和检验比较样本间的表达差异。以 TMB 中位值分组,将肺癌样本分为高 TMB (TMB-H)组和低 TMB (TMB-L)组。采用 R Studio limma 包进行差异分析,以 $|\log_2FC| > 0.58469$, $p < 0.05$ 为筛选阈值来获得 TMB-H 组和 TMB-L 组之间的差异表达基因(DEGs)。选择 $\log_2FC > 0.58469$ 的 DEGs 为新的基因集进行后续分析。

2.3. 富集分析

使用 R Studio clusterProfiler 包对 DEGs 进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析,其中,GO 功能分析包括生物过程(Biological Process, BP)、细胞组成(Cellular Component, CC)和分子功能(Molecular Function, MF)三个方面。以 $p < 0.05$ 为显著性阈值,将获取的结果以气泡图的形式展示。

2.4. 生存分析

利用 R Studio survival 包整合生存时间、生存状态和基因表达数据,Cox 比例风险回归法评估每个基因的预后显著性,R Studio forest 包用于绘制森林图,Log-Rank 检验用于评估不同组样本之间的预后差异显著性,Kaplan-Meier 生存曲线用于展示两组样本之间的生存差异。 $p < 0.05$ 为具有差异显著性。

2.5. TMB 与 MSI、免疫的相关性

选择 R Studio IOBR 包中的 CIBERSORT 法, 基于基因表达谱分析每个样本的 6 种免疫浸润细胞评分。使用 Spearman 等级相关性分析法分析各样本中 MYEOV 与 TMB、MSI 及免疫检查点的关系。

2.6. 基因突变分析

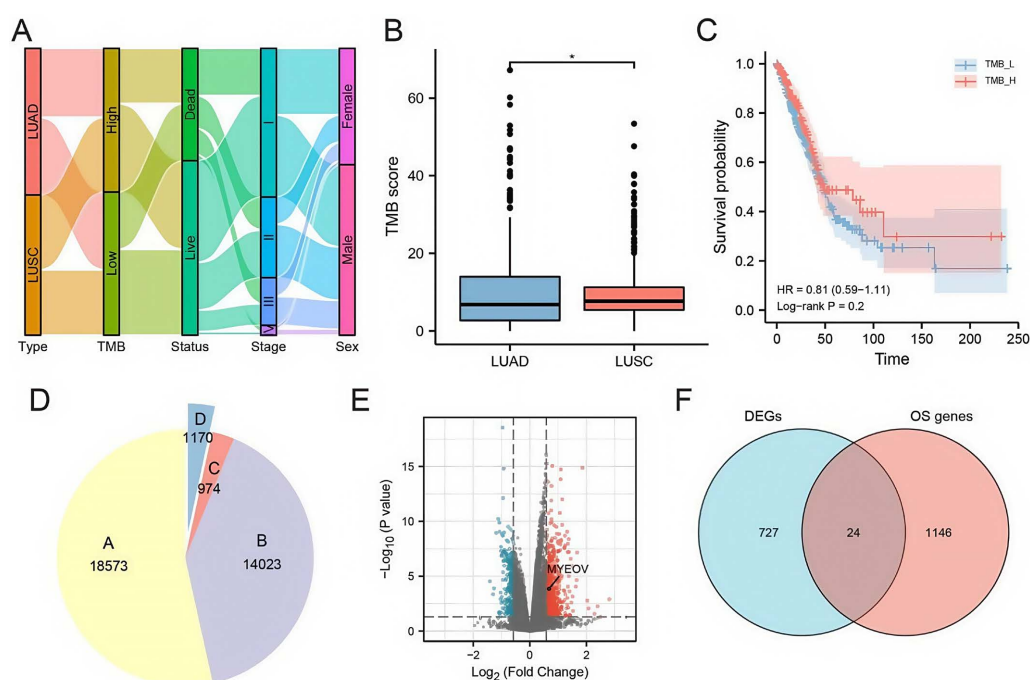
通过整合肿瘤样本的突变数据, 使用棒棒糖图可视化 MYEOV 在不同肿瘤中的体细胞突变率。利用 R 包计算 MYEOV 在变异组和非变异组中的表达差异, 应用非配对的 Wilcoxon 检验进行差异显著性分析。此外, 利用 Spearman 等级相关性分析法分析各样本中 MYEOV 与 DNA 修复基因(MMRs, 包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、EPCAM)的相关性。

2.7. 测序数据分析

收集 8 例肺癌患者, 其中女性患者 3 例, 男性患者 5 例, 所有的患者信息均来自康复大学青岛中心医院。取患者的肺叶组织, 基于全外显子测序(Whole Exome Sequencing, WES)技术检测与肿瘤发生发展相关的基因突变数据, 包括体细胞变异、TMB 及 MSI。随后, 剔除 1 个不合格样本后, 进行转录组测序分析, 得到一个包含 7 对样本的基因表达谱。采用 t 检验比较肺癌组织和癌旁组织中的 MYEOV 表达差异, $p < 0.05$ 为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 预后基因选取

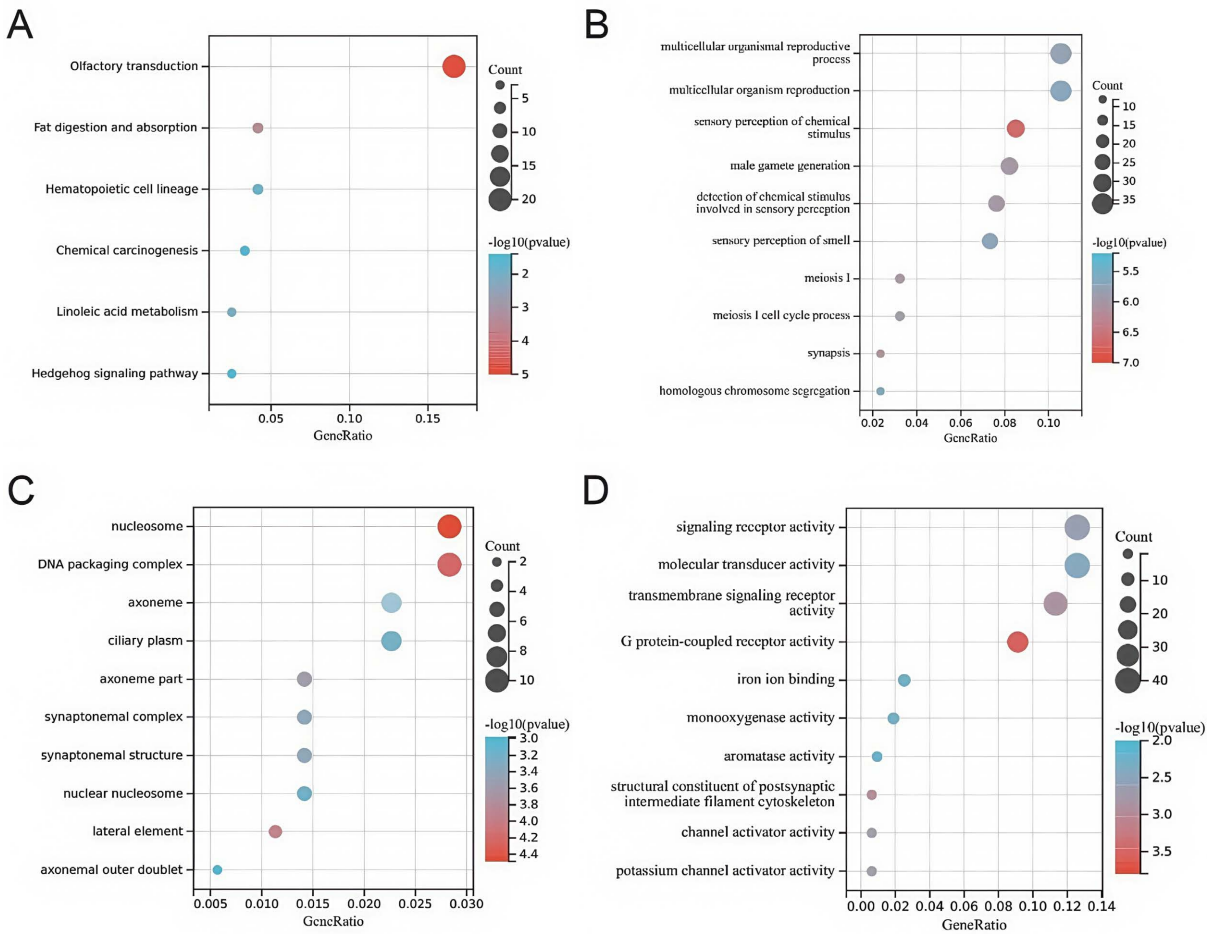


A: 各临床性状的桑基图; B: TMB 评分在 LUAD 和 LUSC 中的水平, $*p < 0.05$; C: TMB-L 和 TMB-H 组的生存差异; D: 全基因生存分析的分组比例图, 每个模块中包含不同的基因, A 代表 $p > 0.05$ 且 $HR < 1$, B 代表 $p > 0.05$ 且 $HR > 1$, C 代表 $p < 0.05$ 且 $HR < 1$, D 代表 $p < 0.05$ 且 $HR > 1$; E: TMB-H 组和 TMB-L 组的 DEGs 分析结果; F: 上调 DEGs 与预后基因的交集。

Figure 1. The screening of differentially expressed genes with prognostic significance based on TMB grouping
图 1. 依据 TMB 分组筛选有预后意义的差异表达基因

桑基图展示了 LUAD 和 LUSC 中不同临床性状之间的样本流向(图 1A)。箱线图显示, 在 LUSC 中 TMB 评分具有更高的显著性(图 1B)。Kaplan-Meier 生存曲线显示, 尽管无显著差异, 但 TMB-H 组却与更好的预后相关(图 1C)。通过生存分析筛选出 2144 个与肺癌预后显著相关的基因($p < 0.05$), 从中挑选出 1170 个危险基因($HR > 1$)成为一个新的基因集(图 1D)。将肺癌样本分为 TMB-H 组和 TMB-L 组进行 DEGs 分析, 得到 751 个上调基因, 和 247 个下调基因(图 1E)。将 TMB-H 组上调的 751 个 DEGs 与 1170 个预后危险基因因取交集, 得到 24 个关键基因(图 1F)。

3.2. DEGs 的功能与途径分析



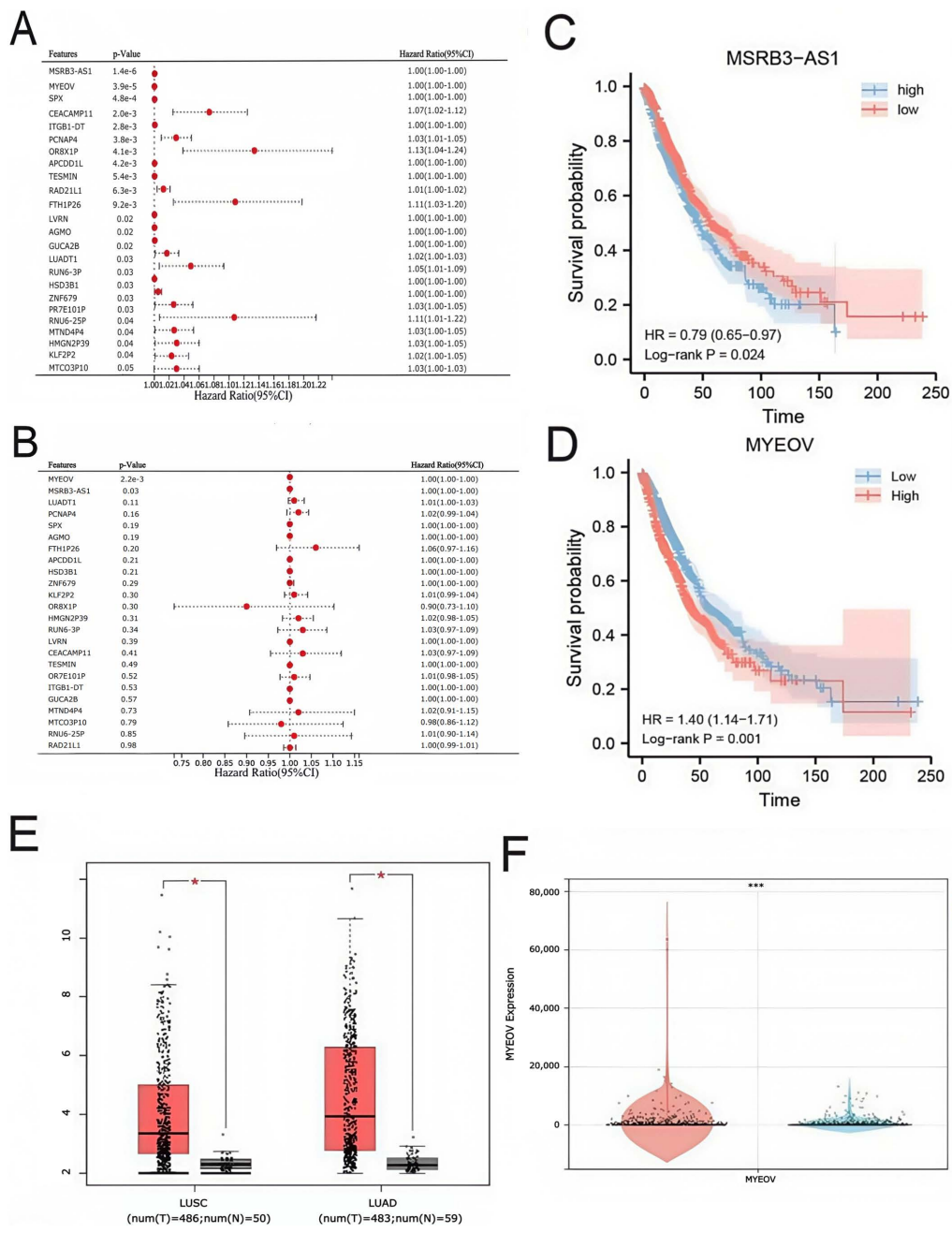
A 具有统计意义的 KEGG 富集通路; 前 10 条显著的 B BP、C CC、D MF 分析条目。红色表示显著性更大, $p < 0.05$ 为具有显著性。

Figure 2. KEGG pathway and GO functional enrichment analysis of DEGs
图 2. DEGs 的 KEGG 途径和 GO 功能富集分析

富集分析显示, DEGs 显著富集于 Olfactory Transduction (嗅觉传导)、Fat Digestion and Absorption (脂肪消化和吸收)、Linoleic Acid Metabolism (亚油酸代谢)等 KEGG 信号通路(图 2A); GO 分析中的 BP 主要包括 Sensory Perception of Chemical Stimulus (对化学刺激的感官知觉)、Male Gamete Generation (雄性配子的产生)、Detection of Chemical Stimulus Involved in Sensory Perception (检测涉及感官知觉的化学刺激)等(图 2B), CC 主要包括 Nucleosome (核小体)、DNA Packaging Complex (DNA 包装复合物)、Axoneme Part

(轴突部分)等(图 2C), MF 主要包括 G Protein-Coupled Receptor Activity (G 蛋白偶联受体活性)、Transmembrane Signaling Receptor Activity (跨膜信号受体活性)、Signaling Receptor Activity (信号受体活性等分子功能)等(图 2D)。

3.3. 关键基因选取



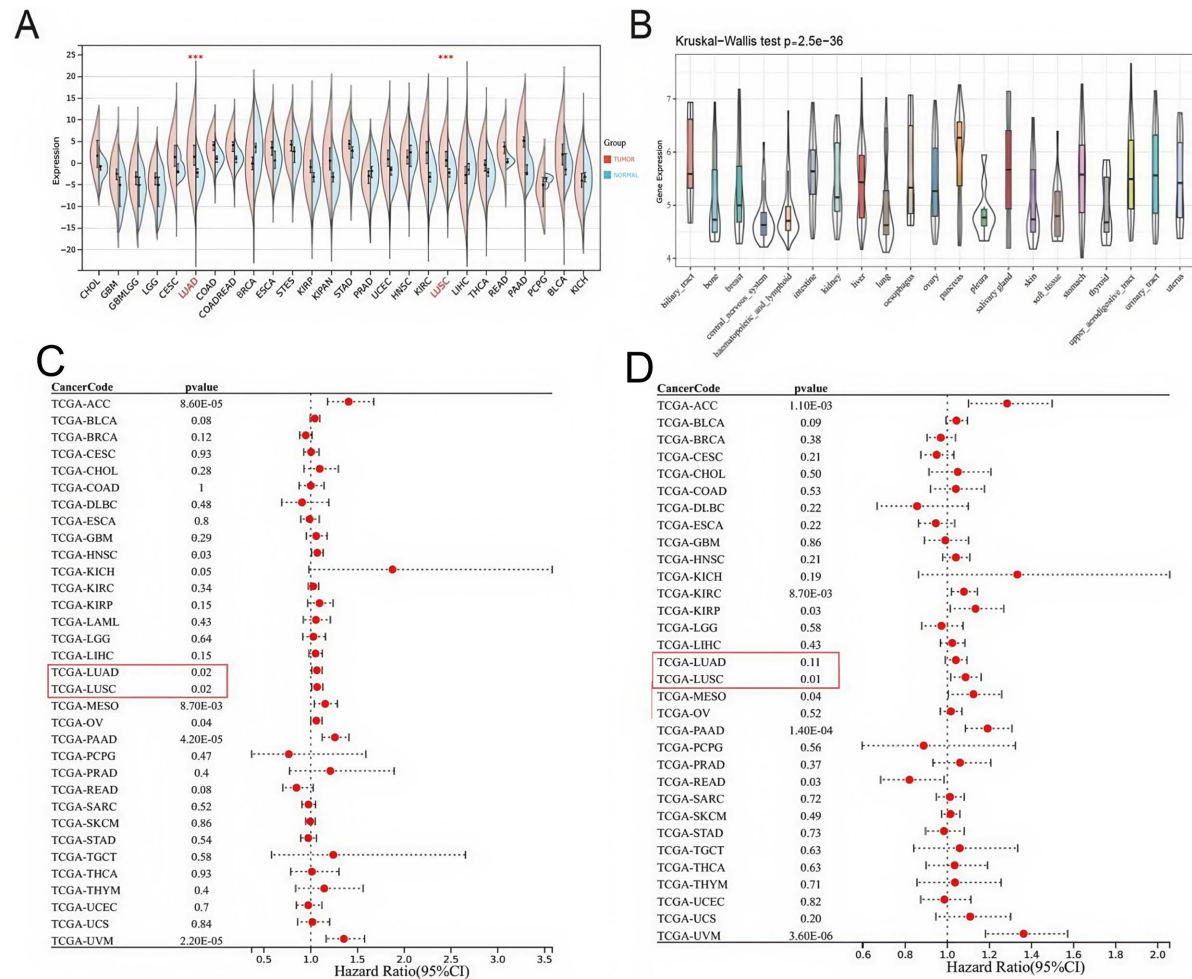
A: 24 个基因的单因素 COX 分析; B: 24 个基因的多因素 COX 分析; C: MSRB3-AS1 的 Kaplan-Meier 生存曲线; D: MYEOV 的 Kaplan-Meier 生存曲线; E: MYEOV 在 LUAD 与正常样本及 LUSC 与正常样本之间的表达水平; F: TMB-H 组及 TMB-L 组中 MYEOV 的表达情况。

Figure 3. COX regression model and survival analysis
图 3. COX 回归分析及生存分析

单因素 Cox 分析发现,24 个基因均与肺癌预后相关($p < 0.05$) (图 3A),而多因素 Cox 分析显示 MSRB3-AS1 和 MYEOV 是肺癌的独立预后基因($p < 0.05$) (图 3B)。Kaplan-Meier 生存分析发现,MSRB3-AS1 和 MYEOV 均与肺癌预后显著相关,不同的是,MSRB3-AS1 是肺癌的保护基因,而 MYEOV 是肺癌的危险因素(图 3C、图 3D)。因此本研究选择 MYEOV 进行后续分析。结果表明,MYEOV 在 LUAD 和 LUSC 样本中高表达,在正常组织中低表达(图 3E)。将肺癌样本分为 TMB-H、TMB-L 两组,发现 MYEOV 在 TMB-H 组中具有更高水平的表达(图 3F)。

3.4. MYEOV 在不同肿瘤中的表达和预后

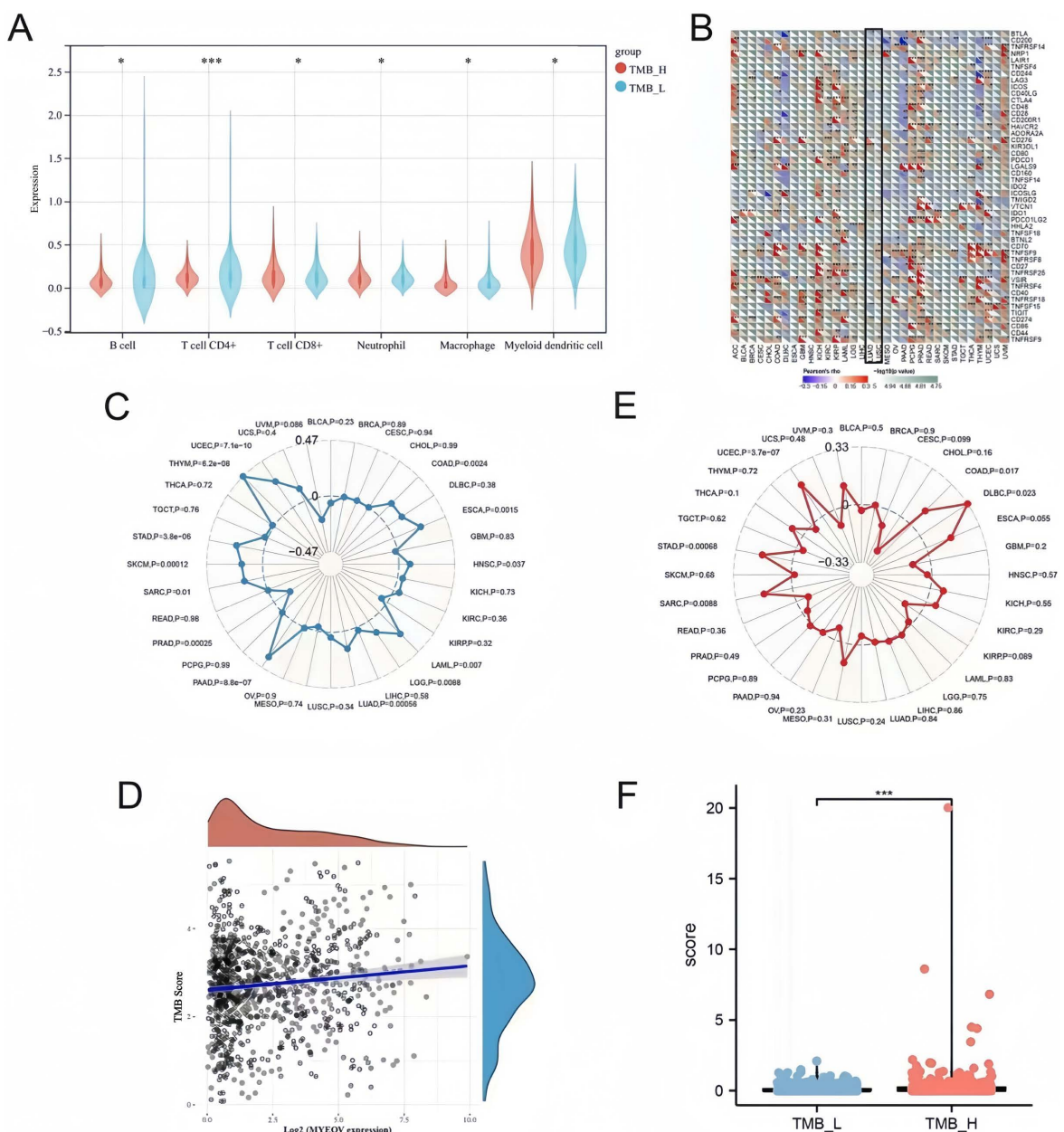
如图所示,与正常组织相比,MYEOV 在大部分肿瘤组织中呈高表达状态,包括 LUSC 和 LUAD (图 4A)。图 4B 中展示了 MYEOV 在各种肿瘤细胞系中的表达水平。对比预后结果可知,对总生存期(OS)而言,MYEOV 在 LUSC 和 LUAD 中均具有显著性,而对于无进展生存期(PFS)来说,MYEOV 只与 LUSC 显著相关(图 4C、图 4D)。



A: MYEOV 在 TCGA 数据集的不同肿瘤样本和正常样本间的表达; B: MYEOV 在 CCLE 数据集的各种瘤中的表达; C: MYEOV 在 TCGA 各种瘤中的总生存期(OS)情况; D: MYEOV 在 TCGA 各种瘤中的无进展生存期(PFS)情况。 $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $****p < 0.0001$ 。

Figure 4. Expression and prognosis analysis of MYEOV in different tumors
图 4. MYEOV 在不同肿瘤中的表达及预后分析

3.5. MYEOV 与免疫检查点、TMB、MSI 的相关性



A: 6 种免疫细胞在 TMB 高低组中的评分比较; B: 免疫检查点在各种瘤样本中与 MYEOV 表达的相关性热图; C: 各种瘤样本中 MYEOV 表达与 TMB 评分的相关性; D: 肺癌样本中 MYEOV 表达与 TMB 水平的相关性; E: 各种瘤样本中 MYEOV 表达与 MSI 评分的相关性; F: TMB-H 组及 TMB-L 组中 MSI 评分的比较。* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ 。

Figure 5. The immune scores and MSI scores of the TMB-H group and the TMB-L group

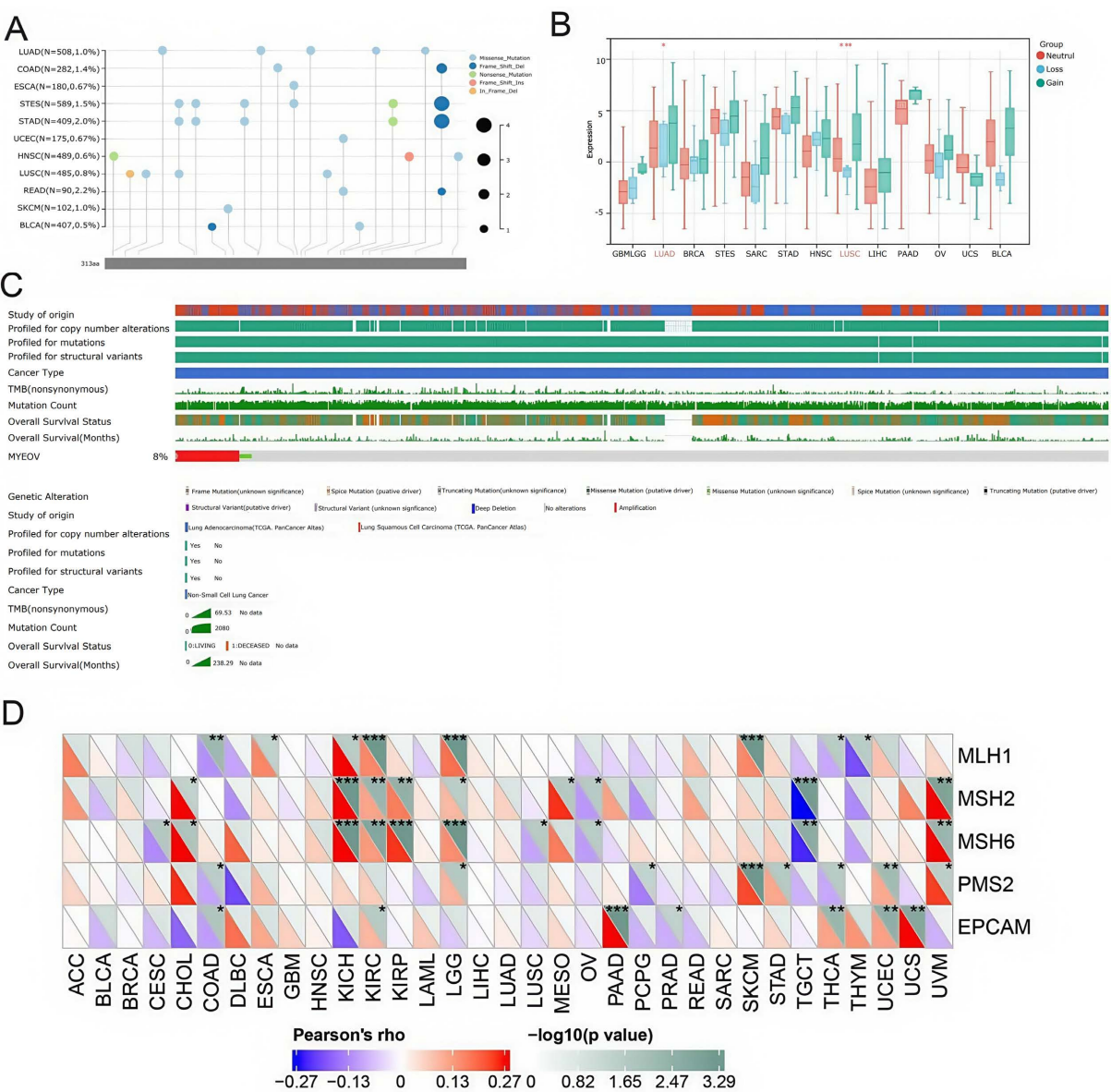
图 5. TMB-H 组及 TMB-L 组的免疫评分和 MSI 评分

B 细胞、CD4⁺ T 细胞及骨髓树突状细胞的评分在 TMB-H 组及 TMB-L 组中均存在显著差异(图 5A)。在 LUSC 和 LUAD 中, 可以明显地看到 MYEOV 的表达与 TNFSF15、TNFSF9、KIR3DL1、CD80、CD28 等免疫检查点显著相关, 这些基因主要与 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞活动相关(图 5B)。图 5C 和图 5E 展示了各种瘤中 MYEOV 表达与 TMB 和 MSI 的相关性。在肺癌组织中, MYEOV 表达与 TMB 水平呈

显著正相关(图 5D)。在 TMB-H 组及 TMB-L 组中, MSI 评分具有显著性差异(图 5F)。

3.6. MYEOV 突变比较

图 6A 显示 MYEOV 在 LUAD 和 LUSC 中的突变率分别为 1.0%和 0.8%。整合各肿瘤的拷贝数变异(CNV)数据,分析得知 LUSC 和 LUAD 中的 CNV 具有显著差异(图 6B)。突变景观图展示了每个样本的生存、TMB 等情况,从图中可知 8%的肺癌患者存在 MYEOV 突变,且多数是 LUSC 患者(图 6C)。通过评估各肿瘤中 MYROV 表达与 MMRs 之间的关系发现,在 LUSC 中 MSH6 与 MYEOV 呈显著负相关(图 6D)。



A: 各肿瘤中 MYEOV 的突变情况(仅展示突变率大于 0.5%的肿瘤类型); B: 各肿瘤样本中 SNV 分型的比较; C: MYEOV 在肺癌中的突变景观; D: 各肿瘤中 MYEOV 表达与 MMRs 的关系。* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ 。

Figure 6. The tumor mutation of MYEOV

图 6. MYEOV 的肿瘤突变情况

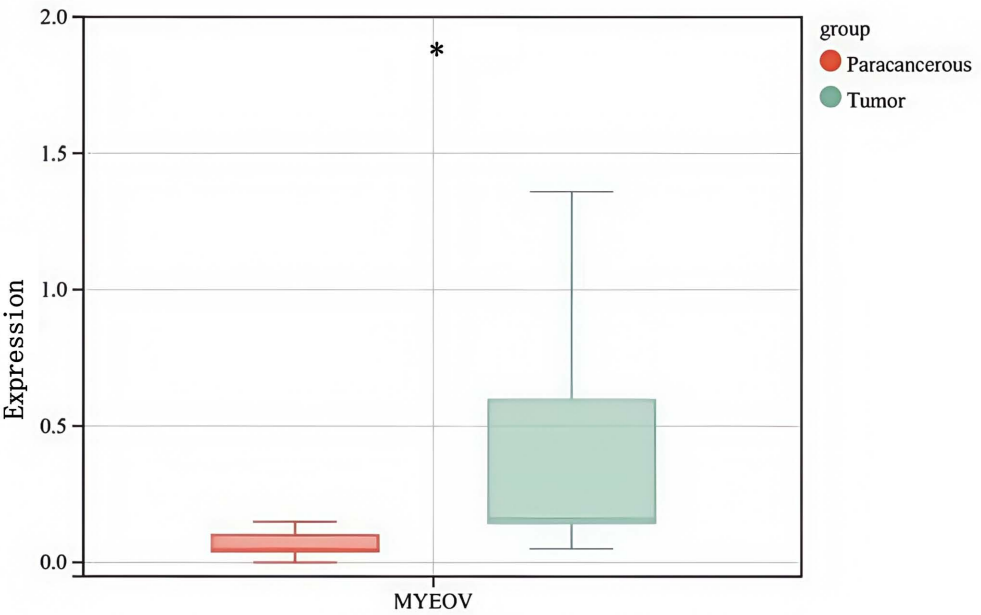
3.7. 测序数据验证 MYEOV 的表达

WES 数据显示, 在本研究所收集的患者中绝大部分患者的 TMB 水平较低, 只有一个患者的 TMB 水平较高, 达到了 16.32 Muts/Mb, 并且该患者的体细胞变异数最高, 为 20 (图 7A)。RNA-seq 数据分析显示, 与癌旁组织相比, MYEOV 在肺癌组织中显著高表达(图 7B)。

A

Num.	Gender	Somatic variation	TMB (Muts/Mb)
1	Female	3	0.96
2	Female	5	3.84
3	Male	20	16.32
4	Female	1	0
5	Male	2	0.96
6	Male	3	1.92
7	Male	4	2.88
8	Male	18	5.76

B



A: WES 数据展示不同肺癌患者的 TMB 水平及体细胞变异情况; B: 使用 RNA-seq 数据验证 MYEOV 在肺癌组织与癌旁组织中的表达。

Figure 7. Sequencing data verified the TMB level and expression level of MYEOV

图 7. 测序数据验证 MYEOV 的 TMB 水平及表达水平

4. 讨论

早期 NSCLC 的治疗通常可以使患者获得良好的预后, 然而多数患者确诊即晚期, 导致生存率降低。

低剂量 CT(LDCT)是目前全球公认的肺癌筛查核心手段,由于其高分辨率成像的优势,LDCT 可检测直径 < 5 mm 的肺结节,尤其适用于早期肺癌的发现,可显著降低高危人群的肺癌死亡率(20%~24%)和全因死亡率(6.7%~32%)。LDCT 的局限性包括假阳性率高和辐射暴露风险等,对于优化临床效果和成本效益的关键方面仍存在不确定性[12]。血液生物标志物检测在完善肺癌筛查的选择标准、帮助管理不确定的肺结节、支持个体化筛查时间间隔以及帮助预测对辅助治疗的反应方面等发挥作用,尤其有助于提高不吸烟人群的肺癌检出率[13]。由非同义突变产生的肿瘤新抗原存在于肿瘤的整个恶性进程中,其不适当的表达可引起自身免疫调节的改变,这些由免疫系统失调产生的自身抗体被发现具备生物标志物的潜能[14][15]。根据《肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020)》推荐,在晚期 NSCLC 免疫单药治疗前应检测 TMB,并联合其他标志物(如 PD-L1)综合解读[10]。TMB 通过量化肿瘤突变负荷反映新抗原潜力,是预测 ICI 疗效的重要生物标志物,但其应用需结合癌种特异性阈值、检测标准化及多维度生物标志物分析。

2020 年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)基于 KEYNOTE-158 临床试验结果批准了帕博利珠单抗(Pembrolizumab)用于 TMB-H 的实体瘤患者。一项关于 NSCLC 患者的多中心队列研究结果表明,TMB 水平的升高与 PD-1/PD-L1 抑制剂的疗效增强显著相关,且与 CD8⁺ T 细胞浸润、PD-L1 表达水平升高及免疫微环境的激活有关,联合 PD-L1 表达分层后,TMB-H 且 PD-L1 高表达患者的总体缓解率(Overall Response Rate, ORR)可达 57% [16]。在关于膀胱癌的多组学分析中,结果显示高 TMB 患者的 OS 和无病生存期(DFS)显著优于低 TMB 组,且免疫细胞浸润(如活化的 CD4⁺ T 细胞)与 TMB 水平呈正相关[17]。本研究结果显示,TMB 评分高低与肺癌患者的预后虽无显著意义,但高 TMB 指向更长的生存期。此外,MSI-H 和 TMB-H 具有一定的相关性,约 83% 的 MSI-H 患者同时为 TMB-H [18]。MSI-H 状态的实体瘤具有较高的肿瘤免疫原性,对 ICI 敏感,这促使帕博利珠单抗能够被批准用于 MSI-H 或 dMMR 状态的晚期实体瘤患者的治疗,然而其在肺癌中的作用还需进一步研究验证[19]。本研究结果表明,此结论同样适用于肺癌。

WES 是 TMB 检测的金标准[20],为降低测序成本和分析难度,经过验证的靶向二代测序(Next-Generation Sequencing Panel, NGS Panel)可作为临床检测 TMB 的替代方式[21]。本研究基于 WES 数据开展研究,依据 TMB 将样本分为 TMB-H、TMB-L 两组,分析得到关键基因 MYEOV。MYEOV 基因(Myeloma Overexpressed Gene, 骨髓瘤过表达基因)位于人类染色体 11q13 区域,是一种与多种肿瘤发生发展密切相关的癌基因。该基因编码的蛋白功能尚不完全明确,但在多种恶性肿瘤中呈现高表达,且与患者预后不良显著相关[22]。MYEOV 是胰腺癌患者疾病特异性生存的独立预后因素,通过激活叶酸代谢途径(如上调 MTHFD2 等基因)促进核酸和氨基酸合成,同时增强 c-Myc 和 mTORC1 信号通路活性,驱动肿瘤细胞的代谢适应性和增殖[22];除此之外,MYEOV 还可以与 ARHGAP1 相互作用来促进胰腺癌的发生发展,共同调控细胞骨架重塑和侵袭能力[23]。

本研究结果发现,MYEOV 在肺癌组织中高表达,与肺癌的不良预后密切相关,并且其表达水平与肺癌 TMB 呈正相关。进一步分析 MYEOV 与免疫检查点的关系,发现 MYEOV 与 TNFSF15、TNFSF9、KIR3DL1、CD80、CD28 等免疫检查点显著相关,这些免疫检查点主要涉及 T 细胞、NK 细胞等免疫细胞活动。这一结果与 Rui Zhang 等人的研究结果相符,他们分析发现,MYEOV 表达与肿瘤纯度浸润水平呈负相关,与 LUSC 中 CD8⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、树突状细胞和中性粒细胞呈正相关[24]。在胰腺癌中,MYEOV 敲低后显著抑制 TNF 信号通路中趋化因子 CXCL1、CXCL2 和 CXCL3 的表达,可能减少肿瘤相关中性粒细胞的募集,间接影响抗肿瘤免疫应答[25]。除此之外,MYEOV 还可以通过下调 E-cadherin、上调 N-cadherin 和 Vimentin 促进胰腺癌细胞上皮间充质转化(EMT),这一作用与 TGF- β /Smad 信号通路的激活密切相关[23]。TGF- β 信号增强通常与免疫抑制性微环境相关,进而降低 ICI 的敏感

性[26], 提示 MYEOV 或可作为 ICIs 疗效的负向预测标志物。本研究初步揭示了 MYEOV 与免疫检查点的相关性, 但目前关于 MYEOV 的研究多集中于其促癌功能(如增殖、转移等), 其免疫调控机制多基于信号通路关联性推测, 具体调控通路仍需通过动物模型及单细胞测序进一步验证; 此外, 不同数据库研究的人群特征、测序深度及随访时间差异可能引入偏倚, 还需在大样本前瞻性队列中进一步验证, 这将是未来工作的重点。

综上所述, 本研究发现 MYEOV 在肺癌组织中高表达, 表达水平与 TMB 呈正相关, 并与多种免疫检查点显著相关, 提示肺癌的不良预后。MYEOV 联合 TMB 检测或可优化肿瘤免疫治疗疗效的预测模型, 为临床提供更精准的生物标志物组合。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] (2024) [Chinese Medical Association Guideline for Clinical Diagnosis and Treatment of Lung Cancer (2024 Edition)]. *Chinese Journal of Preventive Medicine*, **104**, 3175-3213.
- [3] Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., *et al.* (2018) Global Surveillance of Trends in Cancer Survival 2000-14 (CONCORD-3): Analysis of Individual Records for 37 513 025 Patients Diagnosed with One of 18 Cancers from 322 Population-Based Registries in 71 Countries. *The Lancet*, **391**, 1023-1075. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)33326-3)
- [4] Cai, L., *et al.* (2024) [Interpretation of Global Lung Cancer Statistics]. *Chinese Journal of Epidemiology*, **45**, 585-590.
- [5] Ruiz-Cordero, R. and Devine, W.P. (2020) Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surgical Pathology Clinics*, **13**, 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.002>
- [6] Lahiri, A., Maji, A., Potdar, P.D., Singh, N., Parikh, P., Bisht, B., *et al.* (2023) Lung Cancer Immunotherapy: Progress, Pitfalls, and Promises. *Molecular Cancer*, **22**, Article No. 40. <https://doi.org/10.1186/s12943-023-01740-y>
- [7] Holder, A.M., Dedeilia, A., Sierra-Davidson, K., Cohen, S., Liu, D., Parikh, A., *et al.* (2024) Defining Clinically Useful Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumours. *Nature Reviews Cancer*, **24**, 498-512. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00705-7>
- [8] Anagnostou, V., Bardelli, A., Chan, T.A. and Turajlic, S. (2022) The Status of Tumor Mutational Burden and Immunotherapy. *Nature Cancer*, **3**, 652-656. <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00382-1>
- [9] Luchini, C., Bibeau, F., Ligtenberg, M.J.L., Singh, N., Nottegar, A., Bosse, T., *et al.* (2019) ESMO Recommendations on Microsatellite Instability Testing for Immunotherapy in Cancer, and Its Relationship with PD-1/PD-L1 Expression and Tumour Mutational Burden: A Systematic Review-Based Approach. *Annals of Oncology*, **30**, 1232-1243. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>
- [10] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会遗传性肿瘤标志物协作组, 中国抗癌协会肿瘤病理专业委员会分子病理协作组. 肿瘤突变负荷检测及临床应用中国专家共识(2020 年版) [J]. 中国癌症防治杂志, 2020, 12(5): 485-494.
- [11] Sung, W.W.Y., Chow, J.C.H. and Cho, W.C.S. (2020) Tumor Mutational Burden as a Tissue-Agnostic Biomarker for Cancer Immunotherapy. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, **14**, 141-143. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1865797>
- [12] Adams, S.J., Stone, E., Baldwin, D.R., Vliegenthart, R., Lee, P. and Fintelmann, F.J. (2023) Lung Cancer Screening. *The Lancet*, **401**, 390-408. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01694-4)
- [13] Wu, J., *et al.* (2019) [Study of Clinical Outcome and Prognosis in Pediatric Core Binding Factor-Acute Myeloid Leukemia]. *Chinese Journal of Hematology*, **40**, 52-57.
- [14] Mezquita, L., Auclin, E., Ferrara, R., Charrier, M., Remon, J., Planchard, D., *et al.* (2018) Association of the Lung Immune Prognostic Index with Immune Checkpoint Inhibitor Outcomes in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*, **4**, 351-357. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4771>
- [15] Yuan, M., Huang, L., Chen, J., Wu, J. and Xu, Q. (2019) The Emerging Treatment Landscape of Targeted Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **4**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0099-9>
- [16] Ricciuti, B., Wang, X., Alessi, J.V., Rizvi, H., Mahadevan, N.R., Li, Y.Y., *et al.* (2022) Association of High Tumor Mutation Burden in Non-Small Cell Lung Cancers with Increased Immune Infiltration and Improved Clinical Outcomes

- of PD-L1 Blockade across PD-L1 Expression Levels. *JAMA Oncology*, **8**, 1160-1168.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.1981>
- [17] Zhang, C., Shen, L., Qi, F., Wang, J. and Luo, J. (2019) Multi-Omics Analysis of Tumor Mutation Burden Combined with Immune Infiltrates in Bladder Urothelial Carcinoma. *Journal of Cellular Physiology*, **235**, 3849-3863.
<https://doi.org/10.1002/jcp.29279>
- [18] 中国临床肿瘤学会血管靶向治疗专家委员会, 中国临床肿瘤学会非小细胞肺癌专家委员会. 肿瘤突变负荷应用于肺癌免疫治疗的专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(11): 743-752.
- [19] 唐昊. 非小细胞肺癌免疫治疗疗效的预测生物标志物研究进展[J]. 中国肺癌杂志, 2024, 27(6): 459-465.
- [20] Büttner, R., Longshore, J.W., López-Ríos, F., Merkelbach-Bruse, S., Normanno, N., Rouleau, E., *et al.* (2019) Implementing TMB Measurement in Clinical Practice: Considerations on Assay Requirements. *ESMO Open*, **4**, e000442.
<https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000442>
- [21] Hellmann, M.D., Ciuleanu, T., Pluzanski, A., Lee, J.S., Otterson, G.A., Audigier-Valette, C., *et al.* (2018) Nivolumab Plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *New England Journal of Medicine*, **378**, 2093-2104.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1801946>
- [22] Tange, S., Hirano, T., Idogawa, M., Hirata, E., Imoto, I. and Tokino, T. (2023) MYEOV Overexpression Induced by Demethylation of Its Promoter Contributes to Pancreatic Cancer Progression via Activation of the Folate Cycle/c-Myc/mTORC1 Pathway. *BMC Cancer*, **23**, Article No. 85. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10433-6>
- [23] 曹丽君. 骨髓瘤过表达基因(MYEOV)和 ARHGAP1 在胰腺癌细胞中的生物学功能及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 淮南: 安徽理工大学, 2023.
- [24] Zhang, R. and Ma, A. (2021) High Expression of MYEOV Reflects Poor Prognosis in Non-Small Cell Lung Cancer. *Gene*, **770**, Article ID: 145337. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145337>
- [25] Ke, H., Wang, X., Zhou, Z., Ai, W., Wu, Z. and Zhang, Y. (2021) Effect of Weimaining on Apoptosis and Caspase-3 Expression in a Breast Cancer Mouse Model. *Journal of Ethnopharmacology*, **264**, Article ID: 113363.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113363>
- [26] Gulley, J.L., Schlom, J., Barcellos-Hoff, M.H., Wang, X., Seoane, J., Audhuy, F., *et al.* (2022) Dual Inhibition of TGF- β and PD-L1: A Novel Approach to Cancer Treatment. *Molecular Oncology*, **16**, 2117-2134.
<https://doi.org/10.1002/1878-0261.13146>