

MYBL2的过表达预测透明细胞肾细胞癌的不良预后

韩雪¹, 张继鹏², 李瑞阳¹, 王树超¹, 赵敏¹, 刘文健^{1*} 

¹山东第一医科大学第二附属医院肿瘤放疗科, 山东 泰安

²山东第一医科大学第二附属医院泌尿外科, 山东 泰安

收稿日期: 2025年6月28日; 录用日期: 2025年7月22日; 发布日期: 2025年7月29日

摘要

背景: 最近的研究表明, V-Myb禽成髓细胞病毒致癌基因同源物类似物2 (MYBL2)在癌症的发生和发展中起着重要作用。鉴别有助于早期发现和危险分层的生物标志物为患有透明细胞肾细胞癌(ccRCC)的患者提供了显著的益处。本研究的目的是确定MYBL2是否可以用作ccRCC预后的预测指标。方法: 根据癌症基因组图谱(TCGA)数据库, 比较ccRCC组织和正常组织中MYBL2的表达。通过生存分析, 临床相关性分析和列线图评估MYBL2的预测价值。通过癌症药物敏感性基因组学(GDSC)数据库鉴定了有效的ccRCC肿瘤抑制剂。进行基因集富集分析(GSEA)进行功能分析, 并通过CIBERSORT算法评估ccRCC中21种浸润免疫细胞的比例。结果: MYBL2在ccRCC中的表达高于正常组织。MYBL2低表达组患者的预后要好于MYBL2高表达组的患者。多因素Cox回归分析表明, MYBL2是ccRCC的独立预后因素。还构建了具有临床特征和MYBL2的预后列线图。基于GDSC数据库, 发现一些药物对具有MYBL2表达的ccRCC细胞具有选择性抑制作用。GSEA和CIBERSORT算法的结果表明, MYBL2高表达组富集了包括免疫相关途径在内的多种途径, 而11种浸润的免疫细胞与MYBL2的表达相关。结论: 我们的研究表明, MYBL2可以作为ccRCC的预后标志物, 并可能通过影响各种免疫细胞的浸润水平来调节免疫微环境。

关键词

透明细胞肾细胞癌, MYBL2, 预后, TCGA

Overexpression of MYBL2 Predicts Worse Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Xue Han¹, Jipeng Zhang², Ruiyang Li¹, Shuchao Wang¹, Min Zhao¹, Wenjian Liu^{1*} 

¹Department of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian Shandong

²Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Taian Shandong

*通讯作者。

文章引用: 韩雪, 张继鹏, 李瑞阳, 王树超, 赵敏, 刘文健. MYBL2 的过表达预测透明细胞肾细胞癌的不良预后[J]. 临床医学进展, 2025, 15(7): 1775-1790. DOI: 10.12677/acm.2025.1572185

Abstract

Background: Recent studies have revealed the significant role of V-Myb avian myeloblastosis viral oncogene homolog-like 2 (MYBL2) in the development and progression of cancer. The identification of biomarkers that contribute to early detection and risk stratification provides significant benefits for patients with clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). The aim of the current study was to determine whether MYBL2 can be used as a predictor of the prognosis of ccRCC. **Methods:** Based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, we compared the expression of MYBL2 in ccRCC tissues with that in normal tissues. The predictive value of MYBL2 was assessed by survival analysis, clinical correlation analysis and nomogram. Effective tumor inhibitors of ccRCC were identified by Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) database. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was carried out for functional analysis, and the proportion of 21 kinds of infiltrating immune cells in ccRCC was evaluated by the CIBERSORT algorithm. **Results:** The expression of MYBL2 in ccRCC is higher than that in normal tissues. Patients in the MYBL2 low expression group had a better prognosis than those in the MYBL2 high expression group. Multivariate Cox regression analysis showed that MYBL2 was an independent prognostic factor for ccRCC. The prognostic nomogram with clinical features and MYBL2 was also constructed. Based on the GDSC database, some drugs have selective inhibitory effects on ccRCC cells with MYBL2 expression. The results of GSEA and CIBERSORT algorithm showed that multiple pathways, including immune-related pathways, were enriched in the MYBL2 high expression group, and eleven kinds of immunocytes infiltrated were correlated with the expression of MYBL2. **Conclusions:** Our study shows that MYBL2 can be used as a prognostic marker of ccRCC and might regulate the immune microenvironment by affecting the infiltration level of various kinds of immune cells.

Keywords

Clear Cell Renal Cell Carcinoma, MYBL2, Prognosis, TCGA

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

肾细胞癌(RCC)是人类最具侵略性的恶性肿瘤之一, 2022 年全球估计有 434,840 例病例[1]。世界范围内, RCC 约占所有癌症病例的 2%~3% [2], 也是癌症死亡的重要原因(占总癌症死亡的 1.8%)。在 RCC 的亚型中, 透明细胞肾细胞癌(ccRCC)是最常见的一种, 占到 RCC 的 75%~80%左右[3]。尽管在过去的几十年中, 肾细胞癌的诊断技术和治疗方法得到了改善, 但近 30%的 ccRCC 患者在诊断时出现了转移或局部进展, 而局部 RCC 的患者中有 1/3 在手术治疗后出现了局部复发和转移[4] [5]。复杂的生物学过程和难以理解的分子机制导致 ccRCC 患者的预后不良。因此, 确定 ccRCC 进展关键步骤的分子机制变得迫在眉睫。

MYB 转录因子家族与细胞周期调控密切相关, 在维持基因组完整性、DNA 复制、细胞分化、细胞凋亡和其他生理功能中起关键作用。MYBL2 是 Myb 转录因子家族的高度保守成员, 通常在快速分裂的

细胞中表达,例如成年造血干细胞和胚胎干细胞[6]。可以看出,MYBL2 广泛表达并且与细胞增殖程度密切相关[7]。最近,发现 MYBL2 在各种胰腺癌[8]、肺癌[9]和结直肠癌[10]等恶性肿瘤中异常表达。此外,据报道 MYBL2 与几种恶性肿瘤类型的患者预后差有关[8]-[12]。这些数据表明 MYBL2 广泛参与细胞凋亡、细胞衰老、肿瘤发生和基因表达调控的进程。Sakai 等[13]证明 B-Myb 的表达与 RCC 的临床 III 和 IV 期显著相关($P < 0.05$)。但是,MYBL2 表达与 ccRCC 发育和进展之间的关系尚待探索。

新兴研究揭示了肿瘤微环境(TME)在肿瘤发生中的独特作用。作为 TME 的重要组成部分,免疫浸润细胞近年来引起了许多研究人员的关注。最新证据表明,ccRCC 具有高度的免疫浸润[14]。此外,浸润肿瘤的免疫细胞与患者的预后密切相关[15]。所以,通过遗传分析确定 TME 中的动态免疫成分对指导 ccRCC 患者的预后具有重要意义。

本研究的目的是根据从癌症基因组图谱(TCGA)获得的数据评估 MYBL2 表达在人 ccRCC 中的预后价值。在这项研究中,我们比较了 ccRCC 患者和健康个体之间 MYBL2 mRNA 的表达。然后,我们探讨了 ccRCC 患者 MYBL2 表达与总生存期(OS)和临床特征的相关性。结果表明,高表达 MYBL2 的患者的预后要差于低表达 MYBL2 的患者。此外,为探索与 ccRCC 中 MYBL2 相关的可能途径,通过基因富集分析(GSEA)鉴定了与 MYBL2 调控机制相关的信号转导途径。为了揭示 MYBL2 表达与免疫微环境之间的相关性,使用 CIBERSORT 算法分析了 ccRCC 中浸润的免疫细胞类型的比例。研究结果表明 MYBL2 是 ccRCC 诊断和预后的生物标志物。

2. 材料和方法

2.1. 数据库

从癌症基因组图谱(TCGA)数据库(<http://tcga-data.nci.nih.gov/tcga/>)中获得了与临床数据相对应的基因组数据,而 ccRCC 药物敏感性数据则是获取于美国癌症(GDSC)数据库(<https://www.cancerrxgene.org/>)。该研究总共包括 539 例 ccRCC 组织和 72 例正常肾组织。详细的临床资料包括诊断时的年龄、性别、T 分期、淋巴结状态、转移和临床分期,具体见表 1。我们使用 R 软件(v.4.0.2)处理所有数据。

2.2. 统计分析

所有统计分析均使用 R 软件(v.4.0.2)进行。1) 使用 Wilcoxon 秩和检验分析了 ccRCC 和正常组之间 MYBL2 表达的比较。2) 应用 Wilcoxon 符号秩检验和 logistic 回归来鉴定 MYBL2 mRNA 表达与 ccRCC 临床特征之间的相关性。3) 将 ccRCC 样本根据 MYBL2 表达的中位水平分为高表达和低表达组,使用 Kaplan-Meier 曲线通过对数等级测试方法验证 MYBL2 高表达组和低表达组之间的总生存率(OS)的差异。4) 此外,在线工具 GEPIA2 验证了 ccRCC 样品中无病生存(DFS)与 MYBL2 之间的关系[16]。5) 进行单因素 Cox 分析以评估 MYBL2 表达和临床病理因素的预后价值。进行多因素 Cox 分析以比较 MYBL2 表达对存活以及其他临床特征的影响。在 ccRCC 细胞系中,为了确定药物的半数最大抑制浓度(IC50)与 MYBL2 表达之间的关联,使用 R 软件中的 cor.test 函数计算 IC50 和 MYBL2 表达的皮尔逊相关系数。 $P < 0.05$ 被认为是 MYBL2 表达相关药物。

2.3. GSEA

GSEA 被用来评估一组先验定义的基因在高和低 MYBL2 表达组之间是否表现出统计学上显著的差异表达[17],以阐明 MYBL2 表达影响 ccRCC 预后的潜在机制。MYBL2 的表达水平用作表型标签。对于每个分析,总共进行了 1000 个基因组排列。正常的 $P < 0.05$ 和错误发现率(FDR) < 0.05 被认为是显著富集基因集的两个必要条件。

2.4. 免疫细胞浸润分析

进行 CIBERSORT 算法以确定每位 ccRCC 患者中 21 种浸润免疫细胞的比例。之后，我们分析了 MYBL2 高表达和低表达组之间免疫浸润细胞的差异，并使用 Wilcoxon 秩和进行显著性检验。用 Spearman 相关检验检查 MYBL2 表达水平与浸润的免疫细胞之间的相关性。

3. 结果

3.1. 患者特征

表 1 列出了临床数据。我们研究的患者队列的中位年龄为 61 岁(26~90 岁)。大多数肿瘤(43.5%, n = 230)是 G2 癌, 39.1%(n = 207)是 G3 癌。I 期疾病共 269 例患者(50.3%), II 期 57 例(10.7%), III 期 125 例(23.4%)和 IV 期 83 例(15.6%)。第一, 第二, 第三和第四阶段分别占 51.2%, 12.8%, 33.9%和 2.1%。505 例中有 79 例(15.6%)有远处转移。257 例中的 17 例(6.6%)有淋巴结转移。最后一次活着的受试者的中位随访时间为 36.4 个月(范围为 0 到 122.3 个月)。

Table 1. Clinical characteristics of ccRCC patients

表 1. ccRCC 患者的临床特征

Clinical characteristics		Tota 537	%
Age (y)		61 (26~90)	
Gender	Female	191	35.6
	Male	346	64.4
Histological grade	G1	14	2.6
	G2	230	43.5
	G3	207	39.1
	G4	78	14.8
Stage	I	269	50.3
	II	57	10.7
	III	125	23.4
	IV	83	15.6
T classification	T1	275	51.2
	T2	69	12.8
	T3	182	33.9
	T4	11	2.1
M classification	M0	426	84.4
	M1	79	15.6
N classification	N0	240	93.4
	N1	17	6.6
Survival status	Survival	367	68.3
	Death	170	31.7

ccRCC: clear cell renal cell carcinoma.

3.2. ccRCC 中高 MYBL2 表达

如图 1(A)所示, 比较 ccRCC 和正常组织中 MYBL2 的表达, 而 ccRCC 中 MYBL2 过表达($P < 0.05$)。此外, 我们分析了 MYBL2 在 72 对 ccRCC 和癌旁组织中的表达, MYBL2 在 ccRCC 中的表达也类似($P < 0.05$; 图 1(B))。

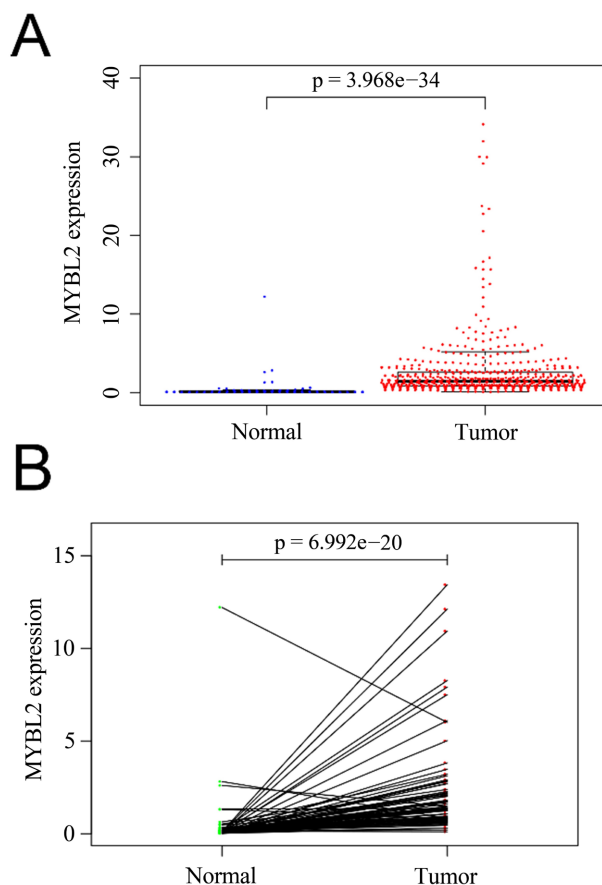


Figure 1. MYBL2 was significantly overexpressed in ccRCC. (A) MYBL2 was significantly up-regulated in ccRCC tissues compared to normal kidney tissues; (B) MYBL2 was expressed at higher levels in ccRCC compared to non-cancerous adjacent tissues

图 1. MYBL2 在 ccRCC 中显著过表达。(A) 与正常肾组织相比, MYBL2 在 ccRCC 组织中表达水平显著上调; (B) 与癌旁组织相比, MYBL2 在 ccRCC 中的表达水平更高

3.3. MYBL2 高表达的 ccRCC 倾向于发展到更高级的阶段

通过分析 ccRCC 中 MYBL2 表达与临床特征之间的相关性, 我们知道 MYBL2 表达的增加与临床特征显著相关, 包括性别($P < 0.05$; 图 2(A)), 组织学分级($P < 0.05$; 图 2(B)), 分期($P < 0.05$; 图 2(C)), T 分期($P < 0.05$; 图 2(D)), N 分期($P < 0.05$; 图 2(E))和 M 分期($P < 0.05$; 图 2(F))。单因素 COX 分析表明, MYBL2 表达作为分类因变量(基于中值表达值 1.41)与不良的临床病理特征相关(表 2)。ccRCC 中高 MYBL2 表达与病理分级显著相关(G3 vs. G1 为 OR = 4.54; G4 vs. G1 为 OR = 11.61), 分期(III vs. I 为 OR = 2.26; IV vs. I 为 OR = 4.50), T 分期(T3 vs. T1 的 OR = 2.94; T4 vs. T1 的 OR = 7), 远处转移(M1 vs. M0 的 OR = 3.48), 淋巴结状态(阳性 vs. 阴性的 OR = 7.81), 性别(女性 vs. 男性 OR = 0.69) (所有 $P < 0.05$)。基于以上结果, 我们有理由相信 MYBL2 是一种与风险相关的基因, 可能参与肿瘤的发生和发展。

Table 2. The correlation between MYBL2 expression and clinical characteristics (Logistic regression)
表 2. MYBL2 表达与临床特征之间的相关性(Logistic 回归分析)

Clinical characteristics	Total (N)	Odds ratio in MYBL2 expression	P-Value
Grade (G3 vs. G1)	221	4.54 (1.37~20.52)	0.0231
Grade (G4 vs. G1)	92	11.61 (3.22~55.67)	0.0005
Stage (III vs. I)	394	2.26 (1.47~3.51)	0.0002
Stage (IV vs. I)	352	4.50 (2.62~7.97)	<0.0001
T stage (T3 vs. T1)	457	2.94 (1.99~4.37)	<0.0001
T stage (T4 vs. T1)	286	7.00 (1.76~46.53)	0.0139
Metastasis (M1 vs. M0)	505	3.48 (2.05~6.11)	<0.0001
Lymph nodes (positive vs. negative)	257	7.81 (2.12~50.40)	0.0074
Sex (female vs. male)	537	0.69 (0.48~0.99)	0.0456

*Categorical dependent variable, greater or less than the median expression level.

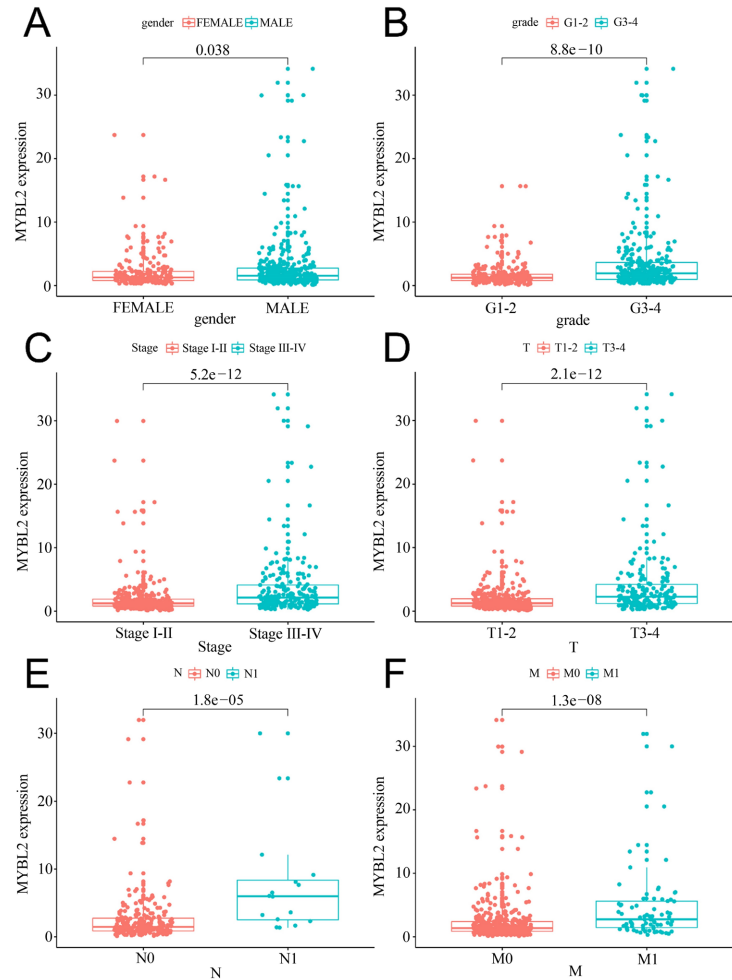


Figure 2. The relationship between the expression MYBL2 and clinicopathological variables. (A) Gender; (B) Histological grade; (C) Pathological stage; (D) T stage; (E) N stage; (F) M stage
图 2. MYBL2 表达与临床特征的关系。(A) 性别; (B) 组织学分级; (C) 病理分期; (D) T 分期; (E) N 分期; (F) M 分期

3.4. MYBL2 表达是 ccRCC 患者预后的独立危险因素

如图 3 所示, 生存分析表明 MYBL2 高表达患者的 OS 和 DFS 均较 MYBL2 低表达患者时间短($P < 0.05$)。鉴于 MYBL2 表达水平与 ccRCC 患者的预后之间存在密切关系, 我们创建了一个更好的预后模型。构建了一个新的列线图, 以预测 1、3 和 5 年的 OS (图 4)。在单因素 COX 分析中, 年龄([HR] = 1.033; [CI]: 1.019~1.047; $P < 0.001$), 病理学分级([HR] = 2.293; [CI]: 1.854~2.836; $P < 0.001$), 分期([HR] = 1.889; [CI]: 1.649~2.164; $P < 0.001$), T 分期([HR] = 1.941; [CI]: 1.639~2.299; $P < 0.001$), 远处转移([HR] = 4.284; [CI]: 3.106~5.908; $P < 0.001$), MYBL2 ([HR] = 1.077; [CI]: 1.052~1.102; $P < 0.001$)与 ccRCC 患者的整体存活率相关(图 5(A))。多因素 COX 分析表明, MYBL2 表达是 ccRCC 患者预后的独立危险因素([HR] = 1.072, [CI]: 1.043~1.102, $P < 0.001$) (图 5(B))。

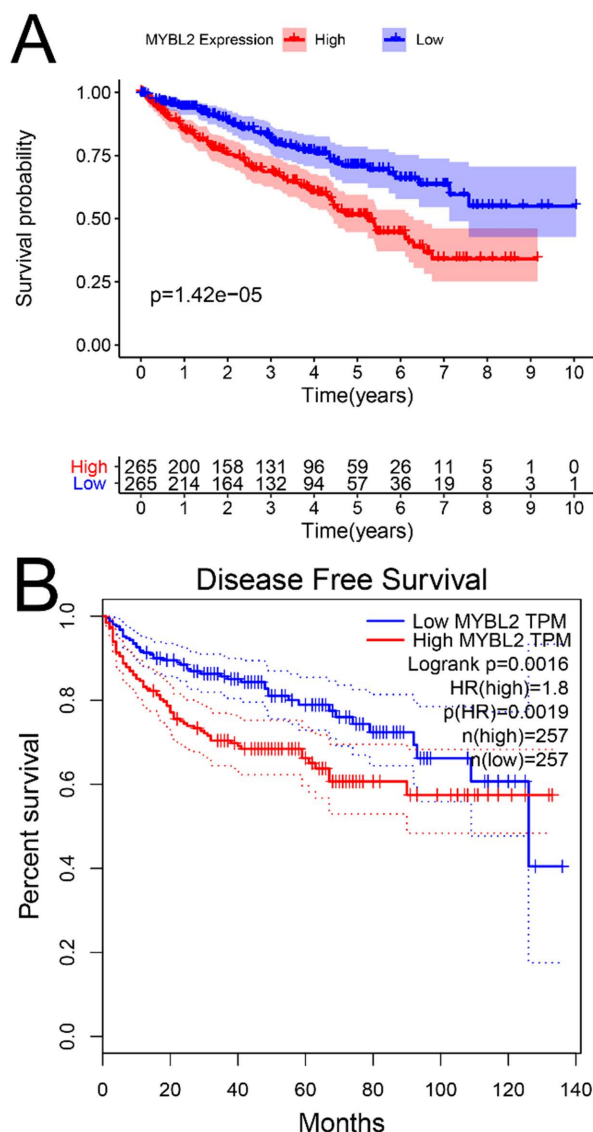


Figure 3. Survival analysis. (A) Correlation between MYBL2 expression and OS in ccRCC patients; (B) Correlation between MYBL2 expression and DFS in ccRCC patients

图 3. 生存分析。(A) ccRCC 患者 MYBL2 表达与 OS 的相关性; (B) ccRCC 患者 MYBL2 表达与 DFS 的相关性

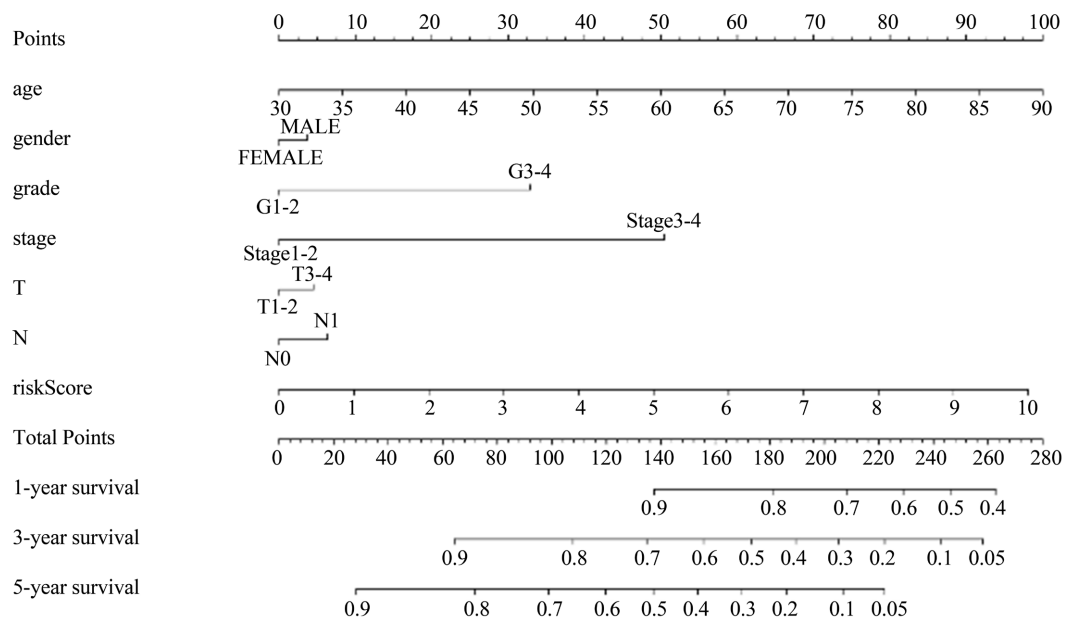


Figure 4. Nomogram for the prediction of outcome in patients with ccRCC
图 4. 预测 ccRCC 患者预后的 Nomogram 列线图

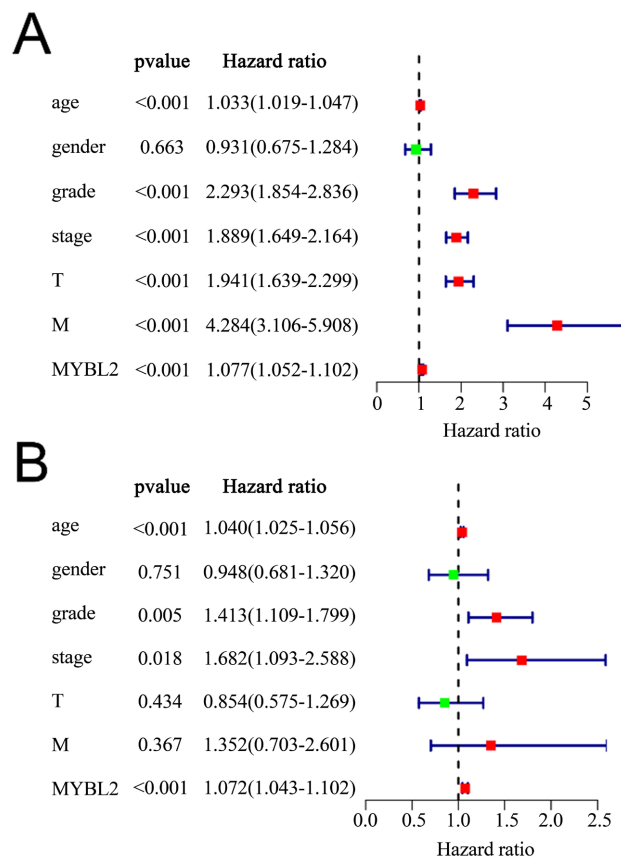


Figure 5. Univariate Cox regression and multivariate Cox regression analysis. Forest plot based on univariate (A) and multivariate (B) Cox regression analysis of OS
图 5. 单因素 Cox 分析和多因素 Cox 分析。基于 OS 的单因素(A)和多因素(B)Cox 回归分析的森林图

3.5. 具有 MYBL2 表达的 ccRCC 的药物敏感性和耐药性

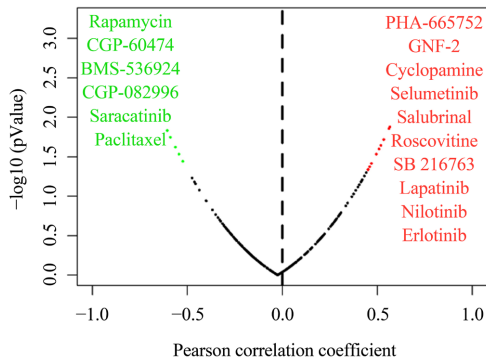


Figure 6. Analysis of drug sensitivity related to MYBL2 expression in renal cell carcinoma cell lines. Green represents drugs were selectivity for the ccRCC patients with MYBL2 expression ($IC_{50} < 0$); red indicates ccRCC patients with MYBL2 expression were resistant to drugs ($IC_{50} > 0$)

图 6. 肾细胞癌细胞系 MYBL2 表达与药物敏感性分析。绿色表示药物对 MYBL2 表达的 ccRCC 患者具有选择性($IC_{50} < 0$)；红色表示 MYBL2 表达的 ccRCC 患者耐药($IC_{50} > 0$)

Table 3. MYBL2 expression-associated drugs

表 3. MYBL2 表达相关的药物

Drug	Cor	P-value
Rapamycin	-0.686	0.0055
PHA-665752	0.566	0.0133
GNF-2	0.562	0.0139
CGP-60474	-0.606	0.0147
BMS-536924	-0.589	0.0179
Cyclopamine	0.534	0.0192
Selumetinib	0.519	0.0227
CGP-082996	-0.563	0.0239
Salubrinal	0.509	0.0253
Saracatinib	-0.544	0.0293
Roscovitine	0.495	0.0294
Paclitaxel	-0.524	0.0362
SB 216763	0.469	0.0362
Lapatinib	0.46	0.0362
Nilotinib	0.452	0.0362
Erlotinib	0.451	0.0362

Cor: Pearson correlation coefficient.

除了 MYBL2 表达对预后的影响外,我们还研究了 MYBL2 表达在 ccRCC 患者治疗中的作用。目前,对于转移性 ccRCC 的治疗,靶向治疗是局限性的,并且容易引起耐药性[18]。为了找寻有效的肿瘤抑制剂,用于 ccRCC 的个体化治疗,我们分析了从 GDSC 数据库获得的数据,以发现具有 MYBL2 表达的患者是否具有潜在的可选择性的药物。结果表明,雷帕霉素、CGP-60474、BMS-536924、CGP-082996、塞卡替尼和紫杉醇对 MYBL2 表达的 ccRCC 患者可能具有显著的抑制性(图 6 和表 3),使这些化合物成为

MYBL2 表达的 ccRCC 患者的治疗选择。此外，研究还显示，MYBL2 表达的 ccRCC 患者可能对 PHA-665752、GNF-2、环巴胺、司美替尼、Salubrinal、Roscovitine、SB216763、拉帕替尼、尼洛替尼和厄洛替尼具有耐药性(图 6 和表 3)。总之，我们证明了某些药物对具有 MYBL2 表达的 ccRCC 细胞具有选择性抑制作用，这使其成为此类 ccRCC 患者的潜在个体化药物选择。

3.6. GSEA 确定了 MYBL2 相关的信号通路

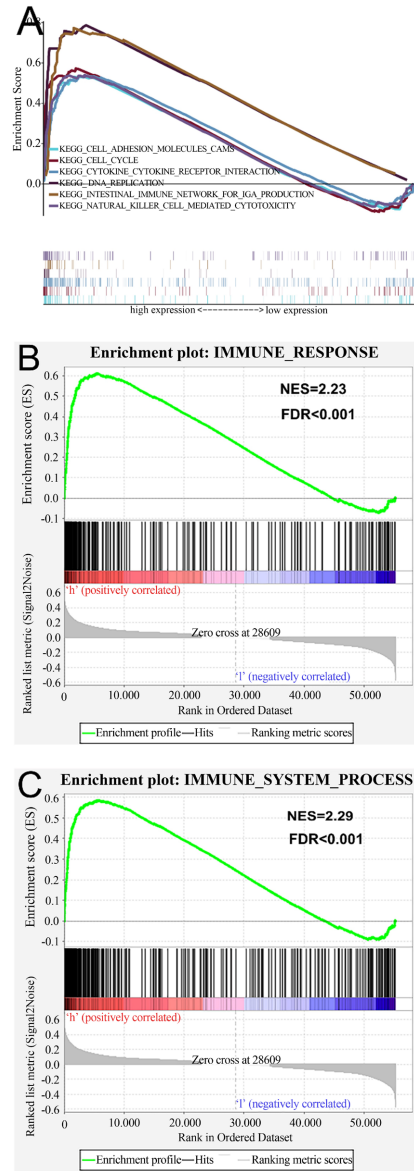


Figure 7. Enrichment plots from gene set enrichment analysis (GSEA). Each line representing one particular gene set with unique color, and up-regulated genes located in the left approaching the origin of the coordinates, by contrast the down-regulated lay on the right of x-axis. Only gene sets with NOM $P < 0.05$ and FDR < 0.05 were considered significant. (A) The enriched gene sets in MSigDB Collection (c2.cp.kegg.v6.2.symbols.gmt) by the high MYBL2 expression patients; (B), (C) GSEA indicated significant enrichment of immune-related phenotype in the high MYBL2 expression patients

图 7. 基因集富集分析(GSEA)的富集图。每条线代表一个特定的基因集，具有独特的颜色，上调基因位于接近坐标原点的左侧，而下调基因位于右侧。只有 NOM $P < 0.05$ 和 FDR < 0.05 的基因集被认为是显著的。(A) MYBL2 高表达患者 MSigD 集合(c2.cp.kegg.v6.2.symbols.gmt)中富集的基因集；(B), (C) GSEA 显示 MYBL2 高表达患者的免疫相关表型显著富集

以上研究表明 MYBL2 表达在 ccRCC 的发展中起着关键作用。为阐明 MYBL2 表达影响 ccRCC 预后的潜在机制,我们进行了 GSEA 探索低和高 MYBL2 表达组之间差异激活的信号通路。GSEA 在 MSigDB 集合(c2.cp.kegg.v6.2.symbols.gmt)的富集方面存在显著差异(NOM P < 0.05 和 FDR < 0.05)。与 IgA 产生、自身免疫性甲状腺疾病、细胞因子 - 细胞因子受体相互作用,病毒性心肌炎,抗原加工和呈递,1 型糖尿病,原发性免疫缺陷疾病,同源重组,造血细胞谱系,同种异体移植排斥,哮喘,移植物抗宿主病,碱基切除修复, DNA 复制,自然杀伤细胞介导的细胞毒性,系统性红斑狼疮,细胞粘附分子(CAM),利什曼原虫感染,蛋白酶体,胞质 DNA 传感途径和细胞周期均富集了 MYBL2 高表达组, MYBL2 低表达组未富集基因。其中,六个基因组可能与 ccRCC 的进展显著相关(图 7(A))。此外,我们发现高 MYBL2 表达组中富集了多个免疫基因组。因此,进行了更具针对性的 GSEA,结果表明高 MYBL2 表达组的免疫相关表型(免疫应答和免疫系统过程途径)显著富集(图 7(B), 图 7(C)) [19]。这提示 MYBL2 表达可能与肿瘤免疫微环境有关。

3.7. MYBL2 表达水平影响 TME 的免疫活性

为了进一步探讨 MYBL2 表达与免疫微环境之间的关系,使用 CIBERSORT 计算方法确定了每位 ccRCC 患者中 21 种免疫细胞的浸润比例(图 8)。然后,分析了 MYBL2 高表达组和 MYBL2 低表达组之间的免疫浸润细胞水平的区别以及 MYBL2 表达水平与浸润的免疫细胞之间的相关性(图 9)。结果表明,5 种免疫细胞与 MYBL2 的表达呈正相关(CD8⁺ T 细胞、CD4⁺记忆静止 T 细胞、CD4⁺记忆激活 T 细胞、滤泡辅助 T 细胞、调节性(Tregs) T 细胞)和 6 种免疫细胞的表达与 MYBL2 的表达呈负相关(NK 细胞静止,单核细胞,巨噬细胞 M0,巨噬细胞 M2,树突状细胞激活,肥大细胞静止)。以上数据进一步证明 MYBL2 表达水平可影响 TME 的免疫活性。

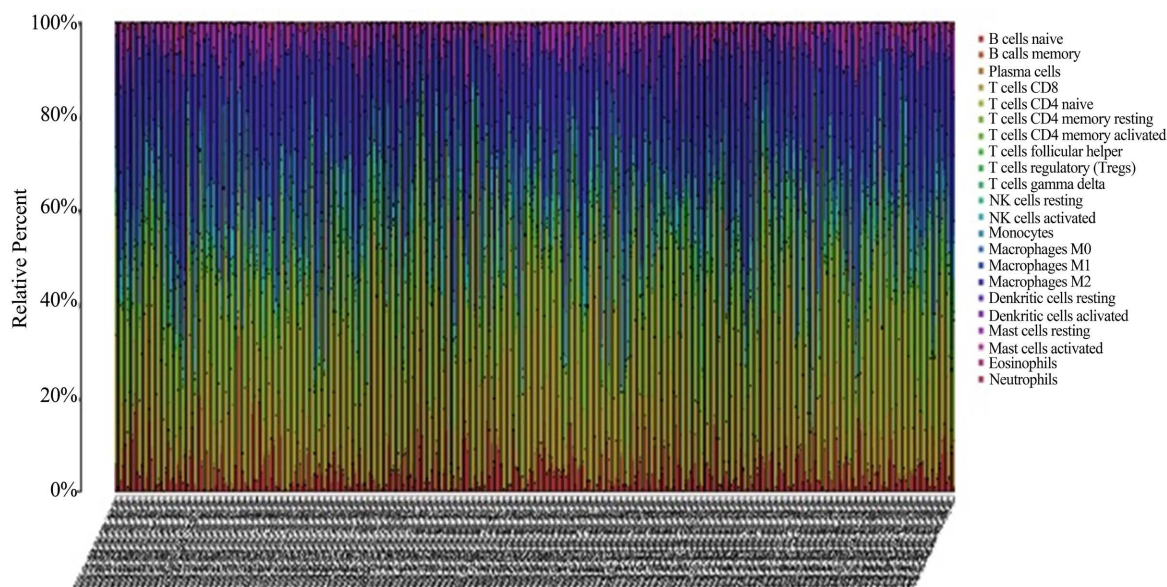


Figure 8. Immunocytes infiltrated profile in tumor patients. Barplot showing the proportion of 21 kinds of immunocytes infiltrated in ccRCC tumor patients. The listing of plot represents the patient ID

图 8. 肿瘤患者免疫细胞浸润谱。柱状图显示 21 种免疫细胞在 ccRCC 肿瘤患者中的浸润比例。图的列表表示患者 ID

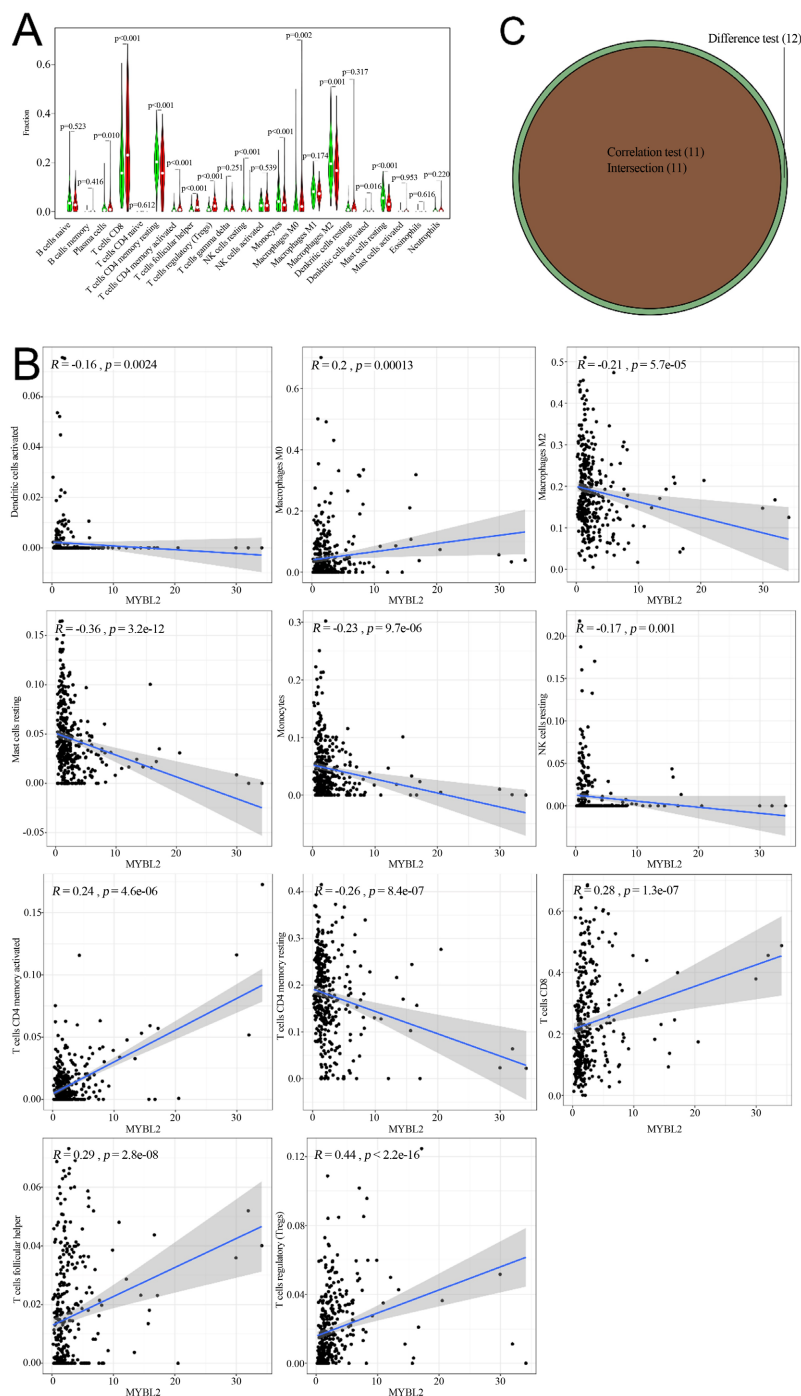


Figure 9. Correlation of immunocytes infiltrated proportion with MYBL2 expression. (A) plot showed the ratio differentiation of 21 kinds of immune cells between ccRCC samples with low or high MYBL2 expression relative to the median of MYBL2 expression level; Green represents ccRCC patients with low MYBL2 expression; red indicates ccRCC patients with high MYBL2 expression; (B) Scatter plot showed the correlation of 11 kinds of immunocytes infiltrated proportion with the MYBL2 expression; (C) Venn plot revealed 11 kinds of immunocytes infiltrated correlated with MYBL2 expression on the basis of difference and correlation tests displayed above two figures

图 9. 免疫细胞浸润比例与 MYBL2 表达的相关性。(A) 图为 21 种免疫细胞在 MYBL2 低表达或高表达的 ccRCC 样本中相对于 MYBL2 表达水平中位数的比例分化; 绿色代表 MYBL2 低表达的 ccRCC 患者; 红色表示 MYBL2 高表达的 ccRCC 患者; (B) 散点图显示 11 种免疫细胞浸润比例与 MYBL2 表达的相关性; (C) 根据上述两图的差异及相关试验, 韦恩图显示 11 种浸润的免疫细胞与 MYBL2 表达相关

4. 讨论

最近,据报道在许多癌症实体中过表达的 MYBL2 与患者不良的预后有关。例如,已证明 MYBL2 在结直肠癌的进展中起关键作用,其表达与患者的预后有关[10]。Zhang 等人证明了 MYBL2 在人类神经胶质瘤中的过表达与不良预后有关,作为 Akt/FoxM1 信号转导的关键下游因素,它促进人类神经胶质瘤的发展,可能成为分子靶向治疗的新候选基因和神经胶质瘤放射治疗的生物标志物[11]。此外,MYBL2 还被认为是肺癌的重要致癌因子,其过表达导致各种下游基因(例如, COL11A1, COL6A1, FN1, MMP2, NID1, FLT4, INSR 和 CCNA1)的上调。参与细胞增殖,肿瘤发生和转移的关键途径(例如细胞外信号调节激酶(ERK)和磷酸化蛋白激酶 B(Akt)的信号通路) [9]。这些研究表明 MYBL2 可以影响各种癌症的进展,并且 MYBL2 的过表达与患者的预后成正相关。

在这项工作中,我们试图探索 MYBL2 作为 ccRCC 预后因素的潜在能力。首先,基于 TCGA 数据,生物信息学分析显示 ccRCC 组织与正常组织之间 MYBL2 表达有显著差异。其次,生存分析表明,MYBL2 表达高的患者比 MYBL2 表达低的患者的 OS 短。而且,MYBL2 在 ccRCC 中的表达增加与晚期临床特征(高级别,分期晚,淋巴结转移,远处转移)相关。多因素 Cox 分析证明 MYBL2 可作为 ccRCC 患者的独立预后因素。药物敏感性分析显示多种药物对 MYBL2 表达的 ccRCC 患者具有显著的抑制性,这有助于 MYBL2 表达的 ccRCC 患者的个体化治疗。

我们还建立了 MYBL2 表达的预后模型,可以更准确地预测患者的 OS。此外,为了进一步研究 ccRCC 中 MYBL2 致癌活性的潜在信号传导途径,我们使用 TCGA 数据进行了 GSEA, MYBL2 的高表达主要在肠道免疫网络中富集,用于产生 IgA,细胞因子与细胞因子受体相互作用, DNA 复制,自然杀伤细胞介导的细胞毒性,细胞粘附分子(CAM)和细胞周期。先前的研究已经证实,产生 IgA 的肠道免疫网络与肿瘤进展相关[20],激活 IgA 产生信号通路的肠道免疫网络促进了肿瘤细胞的增殖和迁移[21]。细胞因子与细胞因子受体的相互作用可以调节细胞因子的相互作用,作为重要的免疫信号通路,在调节肿瘤的发展中起着关键作用[22] [23]。Macheret 等报道 DNA 复制在肿瘤发生和进展中起关键作用, DNA 复制应激应被视为癌症的标志[24]。天然杀伤细胞与肿瘤的进展和血管生成密切相关,其介导的细胞毒性在调节肿瘤微环境中起着重要的作用[25] [26]。文献证明,细胞周期表达和功能活性的增强与肿瘤细胞的增殖有关[27]。已有报道表明核苷酸切除修复改变可能是膀胱癌的重要生物标志物和治疗靶标[28]。越来越多的研究表明,细胞粘附分子(CAMs)在肿瘤的进展和转移中起着重要的作用,其在肿瘤治疗中的应用前景广阔[29]-[31]。综上所述,我们的结果表明 MYBL2 可能通过上述信号途径影响 ccRCC 的发展。

越来越多的证据表明,TME 中的免疫细胞和基质细胞在肿瘤发生和发展中起促进作用。对于 ccRCC,先前的研究已经证明肿瘤浸润免疫细胞的亚型与患者的预后有关[15] [32]。GSEA 结果表明免疫基因组倾向于富集高 MYBL2 表达组。我们探索了通过 MYBL2 表达谱确定 TME 成分的可能性,以更准确地预测 ccRCC 的预后。之后,验证了 MYBL2 表达与免疫浸润细胞之间的相关性,结果表明 11 种免疫细胞与 MYBL2 的表达相关。总之,我们相信 MYBL2 可以通过影响各种浸润的免疫细胞的浸润水平来调节免疫微环境。

在这项研究中,我们分析了 MYBL2 表达及其在 ccRCC 中的预后作用。ccRCC 患者 MYBL2 明显上调,预后不良。GSEA 证明 ccRCC 中 MYBL2 的高表达与 6 个信号通路显著相关。此外,为探讨 MYBL2 表达在 ccRCC 治疗中的潜在作用,我们分析了与 ccRCC 细胞系 MYBL2 表达相关的药物敏感性。最后,我们证明了 MYBL2 表达水平可以影响 TME 的免疫活性。

不可避免地,我们的研究也有一些需要指出的局限性。由于数据的局限性,MYBL2 对预后的预测能力仅在 TCGA 数据集中得到了验证,并且期望更多的患者数据集能够验证 MYBL2 的表现。另外,为了

加速临床应用, 这些发现还需要通过更多的数据进行验证, 例如免疫组化或流式细胞分析。此外, 我们的研究发现与 ccRCC 细胞系中 MYBL2 表达有关的药物不是治疗 ccRCC 的常见传统药物。因此, 我们将在以后的研究中进一步验证 MYBL2 作为 ccRCC 的治疗靶标的可行性。

5. 结论

简而言之, 这项研究表明, MYBL2 在 ccRCC 中过表达, 它是 ccRCC 患者生存不良的分子预后标志。此外, 我们还揭示了 MYBL2 与免疫微环境之间的相关性。这些发现可能为 ccRCC 的预后评估提供新的见解, 并为进一步研究 ccRCC 的肿瘤免疫性提供参考。雷帕霉素等药物可能是治疗 MYBL2 表达的 ccRCC 的有前景的药物。但是应进行进一步的实验验证, 以证明 MYBL2 的生物学作用。

作者声明

韩雪: 构思, 撰写文章。张继鹏: 数据下载, 数据处理。李瑞阳: 软件处理。王树超: 验证结果, 数据可视化。赵敏: 数据监督管理。刘文健: 撰写和修改。

竞争利益声明

作者声明他们没有已知的竞争性经济利益或个人关系可能会影响本文所报告的工作。

数据可用性声明

文章中包含了用于支持本研究结果的数据, 这些数据可应要求从相应的作者处获得。

参考文献

- [1] Rose, T.L. and Kim, W.Y. (2024) Renal Cell Carcinoma. *JAMA*, **332**, 1001-1010. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.12848>
- [2] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. and Jemal, A. (2018) Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **68**, 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [3] Bex, A., Ghanem, Y.A., Albiges, L., Bonn, S., Campi, R., Capitanio, U., et al. (2025) European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2025 Update. *European Urology*, **87**, 683-696. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2025.02.020>
- [4] Sánchez-Gastaldo, A., Kempf, E., González del Alba, A. and Duran, I. (2017) Systemic Treatment of Renal Cell Cancer: A Comprehensive Review. *Cancer Treatment Reviews*, **60**, 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.010>
- [5] Gao, Y., Fan, S., Sun, X., Li, J., Dai, Y., Li, H., et al. (2025) Oncometabolite Fumarate Facilitates PD-L1 Expression and Immune Evasion in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 432. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-07752-4>
- [6] Tarasov, K.V., Tarasova, Y.S., Tam, W.L., Riordon, D.R., Elliott, S.T., Kania, G., et al. (2008) B-Myb Is Essential for Normal Cell Cycle Progression and Chromosomal Stability of Embryonic Stem Cells. *PLOS ONE*, **3**, e2478. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002478>
- [7] Sala, A. (2005) B-Myb, a Transcription Factor Implicated in Regulating Cell Cycle, Apoptosis and Cancer. *European Journal of Cancer*, **41**, 2479-2484. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.004>
- [8] Yu, R., Li, C., Lin, X., Chen, Q., Li, J., Song, L., et al. (2017) Clinicopathologic Features and Prognostic Implications of MYBL2 Protein Expression in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pathology—Research and Practice*, **213**, 964-968. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.04.024>
- [9] Jin, Y., Zhu, H., Cai, W., Fan, X., Wang, Y., Niu, Y., et al. (2017) B-Myb Is Up-Regulated and Promotes Cell Growth and Motility in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 860. <https://doi.org/10.3390/ijms18060860>
- [10] Ren, F., Wang, L.S., Shen, X.H., Xiao, X.Y., Liu, Z.B., Wei, P., et al. (2015) MYBL2 Is an Independent Prognostic Marker That Has Tumor-Promoting Functions in Colorectal Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **5**, 1542-1552.

- [11] Zhang, X., LV, Q., Huang, Y., Zhang, L. and Zhou, H. (2017) Akt/FoxM1 Signaling Pathway-Mediated Upregulation of MYBL2 Promotes Progression of Human Glioma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **36**, Article No. 105. <https://doi.org/10.1186/s13046-017-0573-6>
- [12] Guan, Z., Cheng, W., Huang, D. and Wei, A. (2018) High MYBL2 Expression and Transcription Regulatory Activity Is Associated with Poor Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Current Research in Translational Medicine*, **66**, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.retram.2017.11.002>
- [13] Sakai, N., Kubota, Y. and Shuin, T. (1993) Statistically Significant Expression of B-Myb in Clinically Advanced Human Renal-Cell Carcinomas. *International Journal of Oncology*, **2**, 419-423. <https://doi.org/10.3892/ijo.2.3.419>
- [14] Şenbabaoğlu, Y., Gejman, R.S., Winer, A.G., Liu, M., Van Allen, E.M., de Velasco, G., *et al.* (2016) Tumor Immune Microenvironment Characterization in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Identifies Prognostic and Immunotherapeutically Relevant Messenger RNA Signatures. *Genome Biology*, **17**, Article No. 231. <https://doi.org/10.1186/s13059-016-1092-z>
- [15] Fu, H., Zhu, Y., Wang, Y., Liu, Z., Zhang, J., Wang, Z., *et al.* (2016) Tumor Infiltrating Mast Cells (TIMs) Confers a Marked Survival Advantage in Nonmetastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*, **24**, 1435-1442. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5702-5>
- [16] Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T. and Zhang, Z. (2019) GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- [17] Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., *et al.* (2005) Gene Set Enrichment Analysis: A Knowledge-Based Approach for Interpreting Genome-Wide Expression Profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **102**, 15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- [18] Albiges, L., Choueiri, T., Escudier, B., Galsky, M., George, D., Hofmann, F., *et al.* (2015) A Systematic Review of Sequencing and Combinations of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cancer. *European Urology*, **67**, 100-110. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.006>
- [19] Wang, W., Zhao, Z., Yang, F., Wang, H., Wu, F., Liang, T., *et al.* (2017) An Immune-Related LncRNA Signature for Patients with Anaplastic Gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*, **136**, 263-271. <https://doi.org/10.1007/s11060-017-2667-6>
- [20] Liang, L., Zeng, J., Qin, X., Chen, J., Luo, D. and Chen, G. (2018) Distinguishable Prognostic Signatures of Left- and Right-Sided Colon Cancer: A Study Based on Sequencing Data. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **48**, 475-490. <https://doi.org/10.1159/000491778>
- [21] Yang, Z., Tao, Y., Xu, X., Cai, F., Yu, Y. and Ma, L. (2018) Bufalin Inhibits Cell Proliferation and Migration of Hepatocellular Carcinoma Cells via APOBEC3F Induced Intestinal Immune Network for Iga Production Signaling Pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **503**, 2124-2131. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.07.169>
- [22] Tumino, N., Martini, S., Munari, E., Scordamaglia, F., Besi, F., Mariotti, F.R., *et al.* (2019) Presence of Innate Lymphoid Cells in Pleural Effusions of Primary and Metastatic Tumors: Functional Analysis and Expression of PD-1 Receptor. *International Journal of Cancer*, **145**, 1660-1668. <https://doi.org/10.1002/ijc.32262>
- [23] Nagarsheth, N., Wicha, M.S. and Zou, W. (2017) Chemokines in the Cancer Microenvironment and Their Relevance in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 559-572. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>
- [24] Macheret, M. and Halazonetis, T.D. (2015) DNA Replication Stress as a Hallmark of Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **10**, 425-448. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-012414-040424>
- [25] Chan, L.L., Wucherpfennig, K.W. and de Andrade, L.F. (2019) Visualization and Quantification of NK Cell-Mediated Cytotoxicity over Extended Time Periods by Image Cytometry. *Journal of Immunological Methods*, **469**, 47-51. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.04.001>
- [26] Bassani, B., Baci, D., Gallazzi, M., Poggi, A., Bruno, A. and Mortara, L. (2019) Natural Killer Cells as Key Players of Tumor Progression and Angiogenesis: Old and Novel Tools to Divert Their Pro-Tumor Activities into Potent Anti-Tumor Effects. *Cancers*, **11**, Article 461. <https://doi.org/10.3390/cancers11040461>
- [27] Eifler, K. and Vertegaal, A.C.O. (2015) Sumoylation-Mediated Regulation of Cell Cycle Progression and Cancer. *Trends in Biochemical Sciences*, **40**, 779-793. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.09.006>
- [28] Mast, J.M., Tse, D., Shee, K., Lakshmi Kuppusamy, M., Kmiec, M.M., Kálai, T., *et al.* (2019) Diarylidenylpiperidones, H-4073 and HO-3867, Induce G2/M Cell-Cycle Arrest, Apoptosis and Inhibit STAT3 Phosphorylation in Human Pancreatic Cancer Cells. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **77**, 109-119. <https://doi.org/10.1007/s12013-019-00873-6>
- [29] Xin, M., Dong, X. and Guo, X. (2015) Role of the Interaction between Galectin-3 and Cell Adhesion Molecules in Cancer Metastasis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **69**, 179-185. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.11.024>
- [30] Okegawa, T., Pong, R., Li, Y. and Hsieh, J. (2004) The Role of Cell Adhesion Molecule in Cancer Progression and Its Application in Cancer Therapy. *Acta Biochimica Polonica*, **51**, 445-457. https://doi.org/10.18388/abp.2004_3583

-
- [31] Toro de Méndez, M. and Bosch, A.L. (2010) Abnormal Immunoexpression of Cell Adhesion Molecules (CAMs) in Cervical Cancer. *International Journal of Surgical Pathology*, **19**, 733-742. <https://doi.org/10.1177/1066896909343435>
 - [32] Jensen, H.K., Donskov, F., Marcussen, N., Nordsmark, M., Lundbeck, F. and von der Maase, H. (2009) Presence of Intratumoral Neutrophils Is an Independent Prognostic Factor in Localized Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, 4709-4717. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.18.9498>