

DOI: 10.11830/ISSN.1000-5013.202412004



MEI1 基因在宫颈癌组织中的表达和临床意义

成志云, 谭泳仪, 白如玉, 刁勇

(华侨大学 医学院, 福建 泉州 363021)

摘要: 基于生物信息学方法分析减数分裂双链断裂形成蛋白 1 (MEI1) 基因在宫颈癌 (CCA) 发生发展过程中的表达变化, 评估其表达与 CCA 患者的预后和免疫浸润相关性。通过 GEPIA 及 HPA 数据库分析 MEI1 基因在 CCA 组织中的表达情况, 通过 Timer 数据库分析 MEI1 基因与免疫细胞的浸润水平的关系, 通过 String 数据库对 MEI1 的相互作用蛋白网络进行分析。结果表明: 在基因转录及蛋白表达水平上, 与正常组织相比, MEI1 在 CCA 组织中的表达显著增加; MEI1 基因的高表达水平与 CCA 患者预后呈正相关, MEI1 基因的表达越高, 预后越好; MEI1 基因的表达水平与中性粒细胞、树突状细胞、B 细胞、CD4 细胞和 CD8 细胞的免疫浸润水平均呈正相关, MEI1 可能通过与 NEDD8、MORC1、MEI4、REC114、SPO11、C11orf80、HORMAD1、CCDC36、ANKRD31、SYCE1 等蛋白的相互作用调控 CCA 的发生发展。

关键词: MEI1 基因; 宫颈癌; 标志物; 临床意义

中图分类号: R 737.33

文献标志码: A

文章编号: 1000-5013(2025)03-0283-05

Expression and Clinical Significance of MEI1 Gene in Cervical Cancer Tissues

CHENG Zhiyun, TAN Yongyi, BAI Ruyu, DIAO Yong

(School of Medicine, Huaqiao University, Quanzhou 362021, China)

Abstract: Based on bioinformatics methods, the expression changes of meiotic double-stranded break formation protein1 (MEI1) gene during the occurrence and development of cervical cancer (CCA) were analyzed, and the correlation between its expression and the prognosis of CCA patients as well as immune infiltration was evaluated. The expression of MEI1 gene in CCA tissues was analyzed through the GEPIA and HPA databases. The relationship between the expression of MEI1 gene and the infiltration levels of immune cells was analyzed through the Timer database. The interaction protein network of MEI1 was analyzed through the String database. The results showed that at the levels of gene transcription and protein expression, compared with normal tissues, the expression of MEI1 was significantly increased in CCA tissues. The high expression level of MEI1 gene was positively correlated with the prognosis of CCA patients, the higher the expression of MEI1 gene, the better the prognosis. The expression level of MEI1 gene was positively correlated with the immune infiltration levels of neutrophils, dendritic cells, B cells, CD4 cells and CD8 cells, MEI1 may regulate the occurrence and development of CCA through interactions with proteins such as NEDD8, MORC1, MEI4, REC114, SPO11, C11orf80, HORMAD1, CCDC36, ANKRD31 and SYCE1.

Keywords: MEI1 gene; cervical cancer; biomarker; clinical significance

收稿日期: 2024-12-09

通信作者: 刁勇 (1967-), 男, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事基因药物的研究。E-mail: diaoyong@hqu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20141ZA003); 福建省药理学学会科技联合项目 (2021FJYL007)

宫颈癌(CCA)是一种常见的恶性肿瘤,2020 年全球新增约 60 万例宫颈癌病例,导致约 34 万人死亡,其中 85%的病例发生在发展中国家,严重威胁全球女性健康。人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)感染是宫颈癌发生的主要危险因素,前期建立的 HPV 筛查方法,能够早期诊断宫颈癌的发生^[1-4]。尽管疫苗接种和筛查对预防和控制宫颈癌起到了关键作用,发病率和死亡率也呈下降趋势,但宫颈癌的预后仍是一个令人担忧的问题。因此,开发一种灵敏度更高、能提供宫颈癌诊治新方向的生物标志物是当前研究亟待解决的关键问题。

减数分裂双链断裂形成蛋白 1(MEI1)基因位于人类第 22 号染色体上,参与减数分裂周期及染色体联会过程^[3]。在正常机体中,MEI1 基因的表达主要在睾丸,较少表达在胸腺、脾脏等其他组织。研究显示,MEI1 蛋白主要参与生殖细胞的生成过程^[5-7],有研究发现,感染 HPV 的宫颈癌组织中 MEI1 基因的表达量比未感染 HPV 病毒的子宫颈组织高,而 MEI1 可能通过激活上皮间充质转化(EMT)相关蛋白的表达,进而促进癌细胞的增生和转移^[8-9]。目前,有关 MEI1 基因的表达水平与宫颈癌患者的相关性研究较少。本文利用多个数据库,基于生物信息学方法分析 MEI1 基因在宫颈癌发生发展过程中的表达变化,为进一步深入研究 MEI1 在 CCA 中的作用及临床意义提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 泛癌分析

从 UCSC(<https://xenabrowser.net/>)数据库中下载 ENSG00000167077(MEI1)基因在 34 个癌种的表达数据,进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换后,使用 R 软件(version 3.6.4)计算每种肿瘤组织和正常组织的表达差异,使用非配对的 Wilcoxon Rank Sum 和 Signed Rank Tests 进行差异显著性分析。

1.2 MEI1 基因在 CCA 组织中的表达

通过 GEPIA 数据库检索 MEI1 基因在 TCGA 癌症数据库和 GTEx 正常组织数据库中表达数据,选择 CCA 进行肿瘤类型选择。

1.3 MEI1 蛋白在 CCA 组织中的表达

通过 HPA 数据库(<https://www.proteinatlas.org/>)检索 MEI1 在正常人子宫颈组织(Patient id: 2200)和宫颈癌组织(Patient id:470)免疫组化图片,抗体为 HPA049240。

1.4 MEI1 基因表达与病人生存分析

从 UCSC 数据库中下载获得 TCGA 的预后数据集,从 UCSC 数据库中获取了 TARGET 随访数据并进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,最终获得 TCGA-CCA 的表达数据及对应样本的总生存期(overall survival)、无病生存期(disease free survival,RFS)、无病间期(disease-free interval)和无进展生存期(progression-free interval)数据,利用 R 软件包 survival(version 3.2-7)工具,建立 Cox 回归模型,分析 MEI1 基因表达与 CCA 的预后关系,并通过 Log-rank 检验对数据进行统计检验,分析 MEI1 基因表达与 CCA 的预后的显著性分析。

1.5 MEI1 基因表达与免疫细胞浸润情况分析

从 UCSC 数据库中下载 ENSG00000167077 (MEI1) 基因的表达数据,对每一个表达值进行 $\log_2(x+0.001)$ 变换,利用 R 软件包 IOBR(version 0.99.9)的 Timer 方法^[10],根据基因表达评估 CCA 中每个患者的 B 细胞、CD4 细胞、CD8 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞浸润评分。

2 实验结果与分析

2.1 MEI1 基因的泛癌分析

通过 SangerBox 网站对 MEI1 基因在 34 种肿瘤中的表达数据进行分析,结果如图 1 所示。图 1 中: n_N,n_T 分别为正常细胞、肿瘤细胞的数量;**** 表示 $P<0.0001$;*** 表示 $P<0.001$; * 表示 $P<0.05$ 。

由图 1 可知:与正常组织相比,MEI1 基因在恶性胶质瘤(GBMLGG)、乳腺癌(BRCA)、宫颈鳞癌(CCA)、食管癌(ESCA)、多形性胶质母细胞瘤(GBM)、胃和食管癌(STES)、混合肾癌(KIPAN)、胃癌(STAD)、头颈鳞状细胞癌(HNSC)、肾透明细胞癌(KIRC)、皮肤黑色素瘤(SKCM)、胰腺癌(PAAD)和

急性髓细胞样白血病(LAML)这 13 种肿瘤组织中的表达显著增加;而在结直肠癌(COADREAD)、前列腺癌(PRAD)、肺鳞癌(LUSC)、肾母细胞瘤(WT)、甲状腺癌(THCA)、直肠腺癌(READ)、睾丸癌(TGCT)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、肾上腺皮质癌(ACC)和肾嫌色细胞癌(KICH)这 10 种肿瘤组织中的表达显著减少;在脑低级别胶质瘤(LGG)、子宫内膜癌(UCEC)、肺腺癌(LUAD)、肾乳头状细胞癌(KIRP)、结肠癌(COAD)、肝细胞肝癌(LIHC)、膀胱尿路上皮癌(BLCA)、卵巢浆液性囊腺癌(OV)、子宫肉瘤(UCS)、嗜铬细胞瘤和副神经节瘤(PCPG)和胆管癌(CHOL)这 11 种肿瘤中的表达没有显著差异。由此可知,对于 CCA,*MEI1* 基因在肿瘤组织中表达显著上调($P<0.001$)。

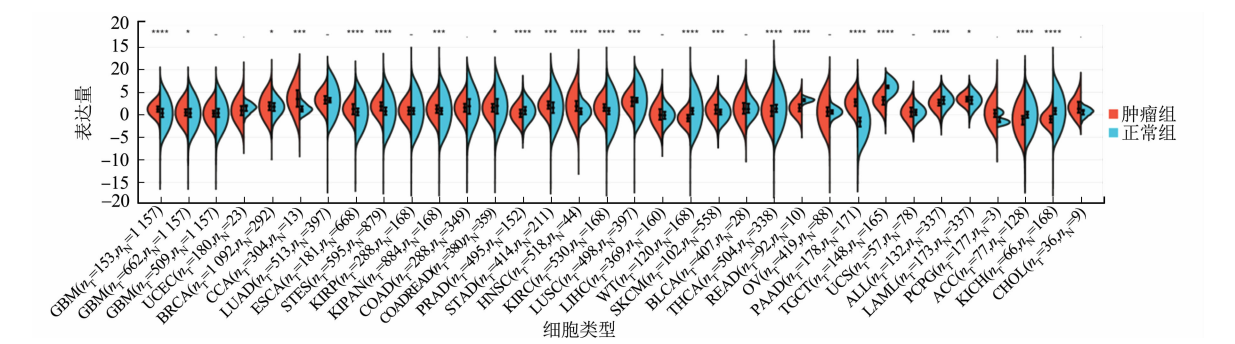


图 1 *MEI1* 基因的泛癌分析

Fig. 1 Pan-cancer analysis of *MEI1* gene

2.2 *MEI1* mRNA 和 *MEI1* 蛋白在 CCA 组织中的表达分析

对 *MEI1* mRNA 和 *MEI1* 蛋白在正常及宫颈癌组织中的表达情况进行分析,结果如图 2 所示。由图 2(a)可知:*MEI1* mRNA 在 CCA 组织中的表达水平明显高于正常组织,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。*MEI1* 蛋白在组织中的表达通过 HPA 数据库进行分析,免疫组化结果证实:与正常组织相比,在蛋白水平上 *MEI1* 在 CCA 组织中表达上调(图 2(b))。

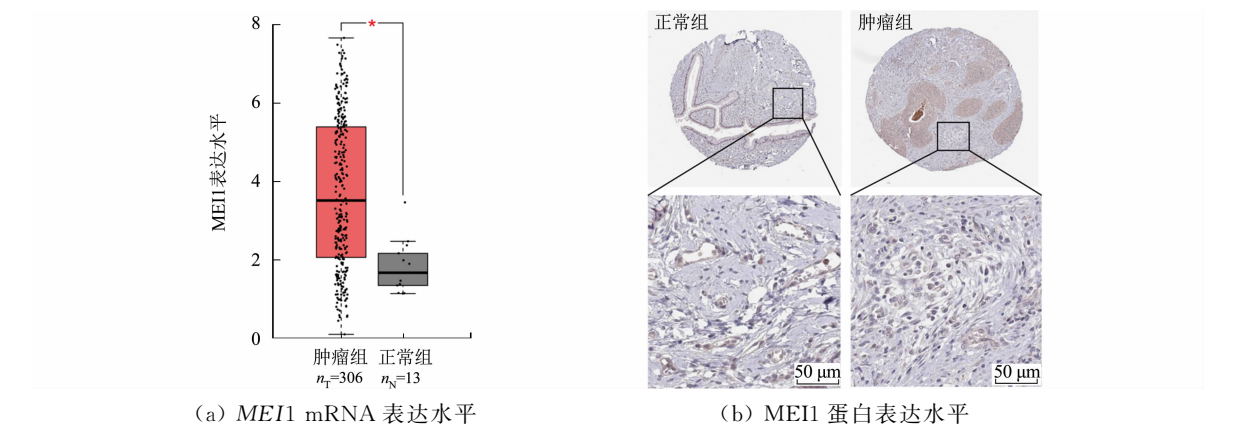
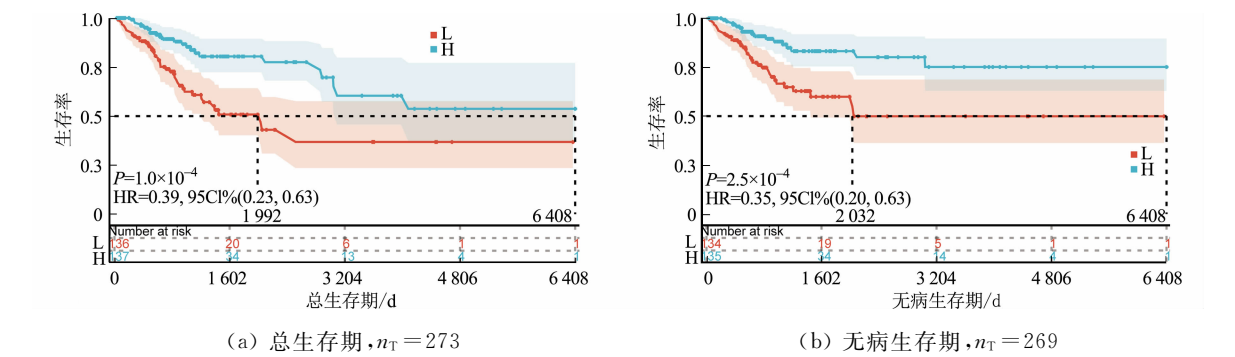


图 2 *MEI1* mRNA 和 *MEI1* 蛋白在正常及宫颈癌组织中的表达分析

Fig. 2 Expression analysis of *MEI1* mRNA 和 *MEI1* protein in normal and CCA tissues

2.3 *MEI1* 基因与肿瘤患者的预后关系分析

通过 Sangerbox 数据库对 *MEI1* 基因与 CCA 患者的预后关系进行分析,结果如图 3 所示。由图 3



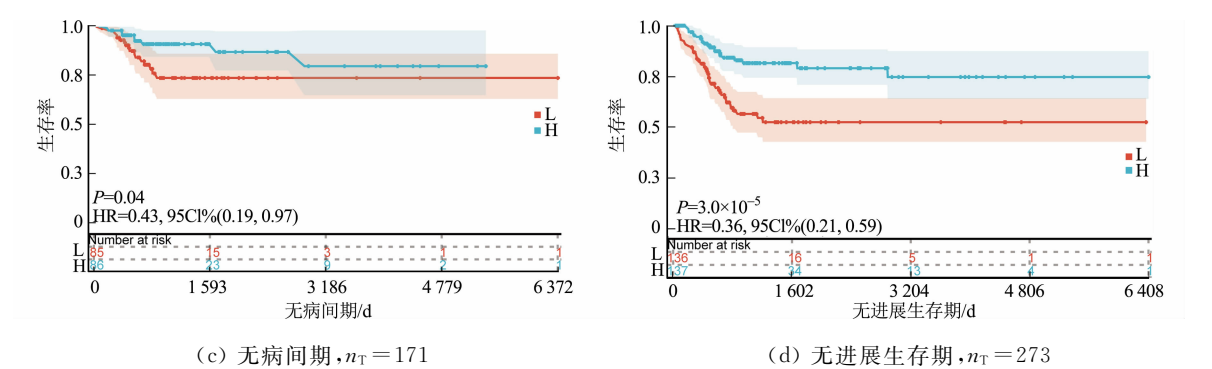


图3 *MEI1* 基因表达与 CCA 病人预后情况分析

Fig. 3 Analysis of *MEI1* gene expression and CCA patient prognosis

可知:在总生存期、无病生存期、无病间期和无进展生存期,*MEI1* 基因表达水平越高的患者预后越好,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 免疫浸润分析

通过 Timer 数据库分析 *MEI1* 基因表达与 CCA 中免疫细胞浸润水平相关性,结果如图 4 所示。图 4 中: r 为相关系数。由图 4 可知:在 CCA 中,*MEI1* 基因表达水平与巨噬细胞的浸润水平无相关性($P>0.05$),而与中性粒细胞、树突状细胞、B 细胞、CD4 细胞和 CD8 细胞的免疫浸润水平均呈正相关($P<0.05$)。

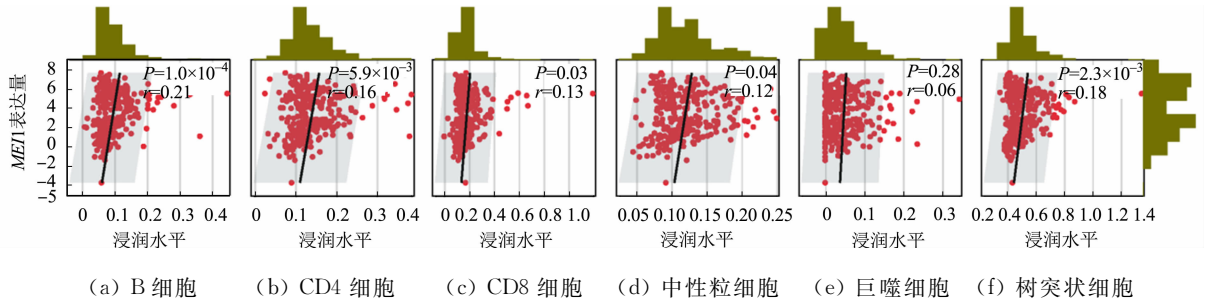


图4 *MEI1* 基因表达与宫颈癌中免疫细胞浸润水平的相关性分析

Fig. 4 Correlation analysis between *MEI1* gene expression and immune cell infiltration level in CCA

2.5 *MEI1* 相关作用蛋白分析

利用 String 数据库分析 *MEI1* 相关蛋白的相互作用,如图 5 所示。

由图 5 可知:以 *MEI1* 为中心有多个相互作用的蛋白质,如神经前体细胞表达发育下调蛋白 8(NEDD8)、染色质重塑蛋白 MORC 家族 CW 型锌指结构蛋白 1(MORC1)、*MEI1*、减数分裂重组蛋白(REC114)、减数分裂特异性蛋白质(SPO11)、线粒体内膜蛋白(C11orf80)、含 HORMA 结构域蛋白 1(HORMAD1)、含卷曲螺旋结构域的蛋白质 36(CCDC36)、含锚蛋白重复结构域蛋白 31(ANKRD31)、联会复合中心组分蛋白 1(SYCE1)等。

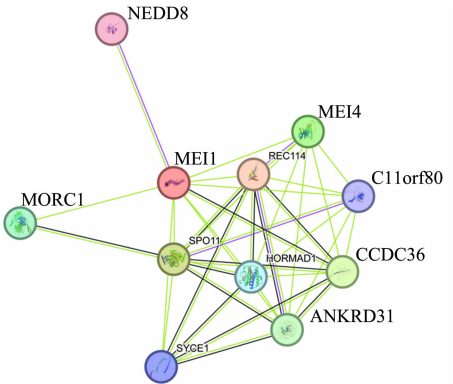


图5 *MEI1* 蛋白相互作用图

Fig. 5 *MEI1* protein interaction diagram

3 结论

早期宫颈癌 5 a 生存率高达 90% 以上,而晚期/转移性/复发宫颈癌的 5 a 生存率不足 20%,急需更加灵敏的诊断标志物和高效治疗策略改善临床效果^[11-13]。

MEI1 基因具有正常维持细胞减数分裂的功能,但在宫颈癌组织中高表达,提示其有在宫颈癌发病发展中有成为生物标志物的潜能^[14-16]。进一步评估了 *MEI1* 基因在宫颈癌预后和免疫浸润中的作用,发现 *MEI1* 与患者的预后情况呈正相关,也可做为宫颈癌患者的预后和免疫评估的指标之一。

利用多个数据库分析了 *MEI1* 基因在宫颈癌患者发病、预后和免疫浸润中的作用,但 *MEI1* 在疾

病发生发展中的具体机制,还有待更加深入研究,与 *MEI1* 相关的蛋白有十几种,*MEI1* 参与的信号通路有待进一步研究,为其成为宫颈癌筛查指标和治疗靶点提供更多的依据。

参考文献:

[1] 邱丽华,陈飞,赵卫东,等. 2024 子宫颈癌筛查和早期精准诊断现状白皮书[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 85-95. DOI: 10. 19538/j. fk2024010118.

[2] WANG Lili, LIU Xiaoli, ZHANG Junhua, *et al.* Evaluation of 5-aminolevulinic acid-mediated photodynamic therapy in postmenopausal women with persistent HPV infection with or without cervical and vaginal low-grade squamous intraepithelial lesions (CIN1/VaIN1)[J]. Photodiagnosis and Photodyn Therapy, 2022, 39: 103009. DOI: 10. 1016/j. pdpdt. 2022. 103009.

[3] TRIPATHI N, KESHARI S, SHAHI P, *et al.* Human papillomavirus elevated genetic biomarker signature by statistical algorithm[J]. Journal of Cellular Physiology, 2020, 235(12): 9922-9932. DOI: 10. 1002/jcp. 29807.

[4] CHEN Xiaohang, LIU Yanan, LUO Xiaojin, *et al.* HPV16 E6-induced M2 macrophage polarization in the cervical microenvironment via exosomal miR-204-5p[J]. Scientific Reports, 2024, 14(1): 9922-9932. DOI: 10. 1038/s41598-024-74399-0.

[5] XU Jianze, GAO Jianing, LIU Junyan, *et al.* ZFP541 maintains the repression of pre-pachytene transcriptional programs and promotes male meiosis progression[J]. Cell Reports, 2022, 38(12): 110540. DOI: 10. 1016/j. celrep. 2022. 110540.

[6] 崔迎迎, 芒来, 李蓓, 等. *MEI1* 基因可变剪切事件对蒙古马精子生成的调控作用[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(4): 1096-1108. DOI: 10. 27229/d. cnki. gnmnu. 2021. 001221.

[7] WU Xiangli, TIAN Yuqing, YU Yiqi, *et al.* Novel *MEI1* mutations cause chromosomal and DNA methylation abnormalities leading to embryonic arrest and implantation failure[J]. Molecular Genetics and Genomics, 2024, 299(1): 18. DOI: 10. 1007/s00438-024-02113-w.

[8] ZHANG Liya, JIANG Yi, LU Xiaofan, *et al.* Genomic characterization of cervical cancer based on human papilloma-virus status[J]. Gynecology Oncology, 2019, 152(3): 629-637. DOI: 10. 1016/j. ygyno. 2018. 12. 017.

[9] 陈丽萍, 贺晓琪. *MEI1* 在宫颈癌中高表达并促进宫颈癌细胞的增殖与迁移侵袭[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2021, 50(2): 152-158. DOI: 10. 3870/j. issn. 1672-0741. 2021. 02. 003.

[10] LI Taiwen, FAN Jingyu, WANG Binbin, *et al.* TIMER: A web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. Cancer Research, 2017, 77(21): E108-E110. DOI: 10. 1158/0008-5472. CAN-17-0307.

[11] 段远琼, 尹如铁. 子宫颈癌的免疫治疗进展[J]. 实用妇产科杂志, 2024, 40(10): 769-773.

[12] 张清伟, 尹如铁. 宫颈癌诊治热点与进展[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(17): 2357-2362. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-5725. 2024. 17. 001.

[13] CHATTERJEE M, GUPTA S, MUKHERJEE T, *et al.* The role of extracellular vesicles in the pathogenesis of gynecological cancer[J]. Frontiers in Oncology, 2024, 14: 1477610. DOI: 10. 3389/fonc. 2024. 1477610.

[14] MUNDI S, MASSARO M, SCODITTI E, *et al.* Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors: A review[J]. Cardiovascular Research, 2018, 114(1): 35-52. DOI: 10. 1093/cvr/cvx226.

[15] DAI Guoyu, OU Jie, WU Bin. A predictive study of metabolism reprogramming in cervical carcinoma[J]. Annals Translation Medicine, 2022, 10(7): 414. DOI: 10. 21037/atm-22-981.

[16] QIU Ling, FENG Hao, YU Hailin, *et al.* Characterization of the genomic landscape in cervical cancer by next generation sequencing[J]. Genes, 2022, 13(2): 287. DOI: 10. 3390/genes13020287.

(责任编辑: 黄晓楠 英文审校: 刘源岗)