

Expression and Prognostic Value of ITGB1 Gene in Patients with WHO Grade 2 and 3 Glioma

Wencai Li Xuewei Xia

Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guilin, Guangxi, 541001, China

Abstract

Objective: Gliomas are the most common malignant tumors in the central nervous system, we analyzed the expression of ITGB1 gene in patients by biological information to study its prognostic value in WHO grade2 and grade3 gliomas. **Methods:** The ITGB1 gene expression and clinical data of patients were downloaded from TCGA database, the difference of gene expression between G2 and G3 patients and the relationship between and clinical parameters and prognosis of patients were compared by statistical method. **Results:** The expression level of ITGB1 gene in G3 glioma was higher than that in G2 glioma ($P < 0.05$). Survival analysis showed that the overall survival rate of low expression group was significantly better than that of high expression group ($P < 0.05$). According to Cox univariate and multivariate analysis, ITGB1 gene was independent risk factors for patients with WHO grade2 and grade3 glioma (adjusted $P = 0.029$; adjusted $HR = 0.383$; 95% $CI: 0.162-0.907$). **Conclusion:** The results based on TCGA database suggest that itgb1 gene may be a molecular marker for the prognosis of WHO grade2 and grade3 glioma patients, but it needs further experimental verification.

Keywords

glioma; ITGB1 gene; TCGA database; molecular target

ITGB1 基因在 WHO 2 级及 3 级胶质瘤患者的表达及其预后价值研究

李文才 夏学巍

桂林医学院附属医院, 中国·广西 桂林 541001

摘要

目的: 胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤, 我们通过生物学信息分析 WHO 2 级及 3 级胶质瘤患者 ITGB1 基因表达, 研究其在低级别胶质瘤中的预后价值。**方法:** 从 TCGA 数据库中下载患者 ITGB1 基因表达量及临床数据, 采用统计学方法比较 WHO 2 级及 3 级患者中基因表达差异及 ITGB1 基因和临床参数与患者的预后关系。**结果:** WHO3 级胶质瘤患者中 ITGB1 基因的表达水平高于 2 级胶质瘤 ($P < 0.05$)。KM 生存分析显示, ITGB1 低表达组的总体生存率明显优于高表达组 ($P < 0.05$)。COX 单因素及多因素分析, ITGB1 基因、年龄是 2 级和 3 级胶质瘤患者的独立危险因素 (校正 $P = 0.029$; 校正 $HR = 0.383$; 95% $CI: 0.162-0.907$)。**结论:** 基于 TCGA 数据库研究结果提示 ITGB1 基因可能是 WHO 2 级及 3 级胶质瘤患者预后的分子标记物, 但仍需要在更进一步实验验证。

关键词

胶质瘤; ITGB1 基因; TCGA 数据库; 分子靶点

1 引言

神经胶质瘤是中枢神经系统中最常见的恶性肿瘤, 其约占原发性脑肿瘤的 60%^[1]。胶质瘤的治疗首选手术为主, 放疗

及化疗为辅^[2], 除此之外, 越来越多研究表明, 分子靶向治疗对胶质瘤的治疗有不错的疗效^[3,4]。然而, 已有研究报道, 胶质瘤诱导的肿瘤侵袭性和耐药性使得分子靶向治疗受到限制^[5,6]。ITGB1 基因主要介导细胞与细胞外基质的相互作用。

【基金项目】 国家自然科学基金项目 (项目编号: 81860449)。

【作者简介】 夏学巍, 教授, 桂林医学院附属医院神经外科主任医师, 通讯邮箱: xxw7456@163.com。

李文才, 研究生学历, 桂林医学院附属医院。

在肿瘤细胞中, ITGB1 与血管拟态 (VM) 的发生相关, 血管拟态是另一种类型的血液供应, 与肿瘤患者预后较差有显著相关^[7]。因此, 我们试图通过生物学信息分析找出更多的分子靶点, 为胶质瘤的治疗提供更多方向。

2 方法

我们从癌基因组数据库 (<https://cancergenome.nih.gov>) 下载相关患者临床信息数据及 ITGB1 基因表达量数据。使用 IBM SPSS Statistics 20 (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA) 行独立样本 T 检验。采用 GraphPad Prism 8.0 软件 (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA) 绘制散点图和 Kaplan-Meier 生存曲线, 同时采用单因素与多因素 Cox 风险模型进行分析, 计算风险比 (Hazard Ratio, HR) 与 95% 置信区间 (95% Confidence Interval, 95% CI) 量化评估临床因素与低级别胶质瘤患者预后相关性, $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

3 结果

3.1 ITGB1 基因在 G2、G3 胶质瘤患者中的表达量差异

我们从 TCGA 数据库中下载并纳入共有 256 例患者, 我们将 ITGB1 基因表达量数据进行独立样本 T 检验分析, 结果显示 G3 级别胶质瘤患者中 ITGB1 基因的表达水平高于 G2 级别胶质瘤, 差异有统计学意义 ($P < 0.050$), 如图 1 所示。

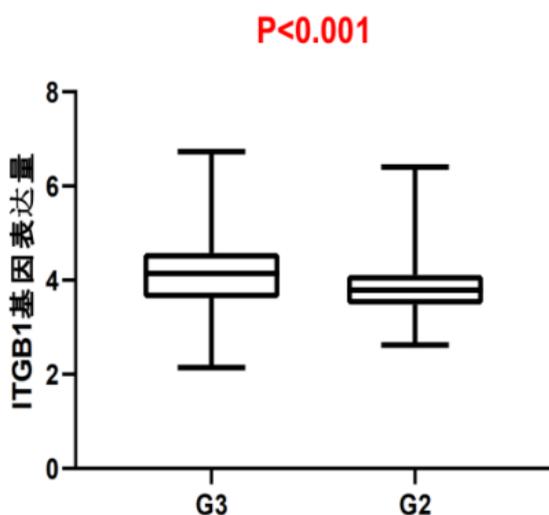


图 1 低级别胶质瘤 G2 与 G3 患者 ITGB1 基因表达量

3.2 通过 TCGA 数据库分析临床参数及 ITGB1 基因与患者的预后关系

我们在 TCGA 数据库中纳入 256 名患者的数据资料, 根据数据库提供信息, 我们记录了患者的性别、年龄、组织学类型、肿瘤分级以及 ITGB1 基因表达量等信息。256 名患者的平均年龄 40 岁, 男性 142 例, 女性 114 例。

在 TCGA LGG 队列中, 我们以 ITGB1 基因表达量中位数为界限, 以低于中位数为低表达组, 高于中位数为高表达组, Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, ITGB1 低表达组的患者生存率明显高于高表达组, 存在统计学差异 ($P < 0.05$), 如图 2 所示。

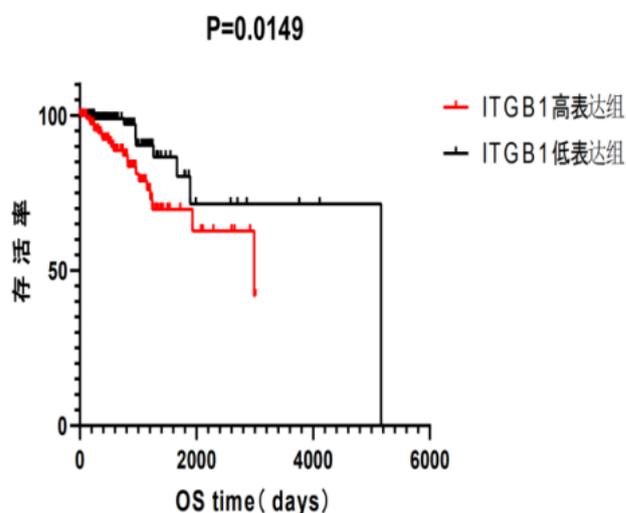


图 2 ITGB1 度级别与高级别组患者的总体生存率

我们对胶质瘤的临床因素进行单因素及多因素 Cox 分析, 单因素分析结果表明年龄, 肿瘤分级, ITGB1 表达与胶质瘤的总体生存率有关 ($P < 0.05$), 将单因素分析 $P < 0.01$ 的相关因素等纳入多因素分析, 调整后显示 ITGB1 表达是胶质瘤总体生存率的独立危险因素 (校正 $P=0.029$; 校正 $HR=0.383$; 95%CI: 0.162-0.907), 如表 1 所示。

4 讨论

近些年来, 对胶质瘤的术后辅助治疗, 如免疫治疗、分子靶向治疗、肿瘤疫苗等治疗方式存在一些争议^[8, 9]。但已有许多研究证实, 分子靶向药物可抑制神经胶质瘤的生长^[10], 所以本研究目的在于寻找治疗低级别胶质瘤的分子靶点。

Yang W 等人^[11]使用 GEO 数据库及实验结果表明下调 ITGB1 基因表达可抑制宫颈癌的发生。Dai L 等人^[12]发现膀胱癌组织中 LncRNA ITGB1 水平上调, 与其病理分期有关, 可作为膀胱癌患者预后的新预测指标。同时, 已有许多研究关注 ITGB1 基因靶向药物。Wu R 等人^[13]研究发现双氢青蒿素降低了 ITGB1 蛋白水平, 并干扰了 PI3K-AKT 信号转导通路, 从而抑制肝癌细胞的增殖和迁移。Ren L 等人^[14]通过实验证明苦参碱通过靶向 ITGB1 和抑制上皮向间充质转化来

表 1 影响低级别胶质瘤患者总体生存率的临床参数单因素及多因素分析

临床参数	例数 (n=256)	中位生存时间(days) HR (95% CI)	单因素分析		多因素分析
			Log-rank P	校正 HR (95% CI)	校正 P
性别				0.827	
男性	142	585	1		
女性	114	584	0.919 (0.432-1.956)		
年龄 (岁)				0.005	0.001
≥40	129	578	1		1
< 40	127	599	0.326 (0.143-0.745)		0.245 (0.104-0.576)
KPS 评分				0.144	
≥90	105	819	1		
< 90	48	455	2.025 (0.817-5.018)		
Missing	103				
组织学类型				0.276	
星形细胞瘤	104	588	1		
少突 - 星形细胞瘤	59	571	0.497 (0.166-1.489)		
少突胶质瘤	93	578	0.585 (0.252-1.359)		
肿瘤分级				0.004	0.055
G2	134	724	1		-
G3	122	533	3.039 (1.387-6.662)		-
ITGB1 基因				0.015	0.003
高表达	128	623	1		1
低表达	128	509	0.378 (0.167-0.854)		0.281 (0.122-0.647)

注: Missing 是指未获得信息。

抑制乳腺癌增殖生长。另外,有研究提出 ITGB1 基因可提高肿瘤对化疗药物的敏感性。肿瘤细胞与微环境的分子相互作用被认为是化疗耐药的开始, Baltes F 等人^[15]通过乳腺癌模型实验发现 ITGB1 与 1 型胶原结合可激活转运体将乳腺癌细胞转化为耐药细胞,即 ITGB1 表达会增加乳腺癌细胞耐药性,同样地, Wantoch von Rekowski K 等人^[16]将 ITGB1 基因敲低的人卵巢癌细胞培养并测定顺铂对其的细胞毒性,发现顺铂的细胞毒性明显升高,因此他们认为 ITGB1 可以成为顺铂敏化策略的靶标。

但是, ITGB1 基因表达与 WHO 2 级及 3 级胶质瘤预后关系及能否成为分子靶标尚不明确。本研究通过生物学信息分析,结果显示胶质瘤 G3 组的 ITGB1 表达明显高于 G2 组 ($P < 0.05$), 并且生存分析结果提示 ITGB1 高表达组总体生存时间较低表达组患者明显更短 ($P < 0.05$), COX 单因素及多因素分析结果显示年龄及 ITGB1 基因是 2 级及 3 级胶质瘤生存率的独立危险因素,因此本研究认为 ITGB1 基因可能是 2 级及 3 级胶质瘤的生物学靶标。

虽然本研究从 TCGA 数据库出发,分析结果发现 ITGB1

基因与患者预后相关性,但仍存在一些局限性:(1) TCGA 数据库临床参数不完善;(2)未能进行体内及体外实验验证。

5 结论

本研究发现, ITGB1 基因与 2 级及 3 级胶质瘤患者预后相关,有可能成为胶质瘤治疗的分子靶标,但仍需进一步体内及体外的实验验证。

参考文献

- [1] JEMAL A, SIEGEL R, XU J Q, et al. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2010, 60: 277-300.
- [2] KANG J H, ADAMSON C. Novel chemotherapeutics and other therapies for treating high-grade glioma [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24: 1361-79.
- [3] MILLER J J, WEN P Y. Emerging targeted therapies for glioma [J]. Expert Opin Emerg Drugs, 2016, 21: 441-452.
- [4] CHUNTOVA P, DOWNEY K M, HEGDE B, et al. Genetically Engineered T-Cells for Malignant Glioma: Overcoming the Barriers

- to Effective Immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3062.
- [5] RAMEZANI S, VOUSOOGHI N, JOGHATAEI M T, et al. The Role of Kinase Signaling in Resistance to Bevacizumab Therapy for Glioblastoma Multiforme [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34: 345–354.
- [6] CARBONELL W S, DELAY M, JAHANGIRI A, et al. $\beta 1$ integrin targeting potentiates antiangiogenic therapy and inhibits the growth of bevacizumab-resistant glioblastoma [J]. *Cancer Res*, 2013, 73: 3145–54.
- [7] ZHANG J X, LIU K C, PENG P, et al. Upregulation of nectin-4 is associated with ITGB1 and vasculogenic mimicry and may serve as a predictor of poor prognosis in colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18: 1163–1170.
- [8] SLOAN A E, OKADA H, RYKEN T C, et al. The role of emerging therapy in the management of patients with diffuse low grade glioma [J]. *J Neurooncol*, 2015, 125: 631–5.
- [9] AITAMIMI Y Z, PALIN M S, PATANKAR T, et al. Low-Grade Glioma with Foci of Early Transformation Does Not Necessarily Require Adjuvant Therapy After Radical Surgical Resection [J]. *World Neurosurg*, 2018, 110: e346–e354.
- [10] WANG J, CAI C, NIE D K, et al. FRK suppresses human glioma growth by inhibiting ITGB1/FAK signaling [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517: 588–595.
- [11] YANG W J, XIE T. Hsa_circ_CSPP1/MiR-361-5p/ITGB1 Regulates Proliferation and Migration of Cervical Cancer (CC) by Modulating the PI3K-Akt Signaling Pathway [J]. *Reprod Sci*, 2020, 27: 132–144.
- [12] DAI L, CHAI C M, SHEN T Y, et al. LncRNA ITGB1 promotes the development of bladder cancer through regulating microRNA-10a expression [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23: 6858–6867.
- [13] WU R T, GAO Y, WU J Q, et al. Semi-synthetic product dihydroartemisinin inhibited fibronectin-1 and integrin- $\beta 1$ and interfered with the migration of HCCLM6 cells via PI3K-AKT pathway [J]. *Biotechnol Lett*, 2020, 42: 917–926.
- [14] REN L L, MO W J, WANG L L, et al. Matrine suppresses breast cancer metastasis by targeting ITGB1 and inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19: 367–374.
- [15] BALTES F, PFEIFER V, SILBERMANN K, et al. β -Integrin binding to collagen type 1 transmits breast cancer cells into chemoresistance by activating ABC efflux transporters [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867: 118663.
- [16] WANTOCHVON R K, KONIG P, HENZE S, et al. The Impact of Integrin-Mediated Matrix Adhesion on Cisplatin Resistance of W1 Ovarian Cancer Cells [J]. *Biomolecules*, 2019, 9.