

# 基于机械学习分析KIF11在肺腺癌中的表达及生物学意义

李子广<sup>1</sup>, 孙小婷<sup>2</sup>, 安然<sup>1</sup>, 生海燕<sup>1</sup>, 郝芳芳<sup>1</sup>, 李伟<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>蚌埠医学院第二附属医院呼吸与危重症医学科, 安徽 蚌埠

<sup>2</sup>蚌埠医学院临床学院, 安徽 蚌埠

<sup>3</sup>蚌埠医学院第一附属医院呼吸与危重症医学科, 安徽 蚌埠

收稿日期: 2023年7月18日; 录用日期: 2023年8月8日; 发布日期: 2023年8月18日

## 摘要

目的: 分析探讨驱动蛋白-11在肺腺癌中的表达及生物学意义。方法: 应用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)公共数据库挖掘分析KIF11在正常肺组织与肺腺癌组织中的表达情况, 免疫组化检测临床肺腺癌标本检测驱动蛋白-11的表达及临床病理关系, 利用Kaplan-Meier Plotter数据库分析驱动蛋白-11与肺腺癌患者生存预后关系。结论: TCGA数据库分析显示驱动蛋白-11在肺腺癌组织中表达明显高于正常肺组织, Kaplan-Meier Plotter分析显示高表达的肺腺癌组的预后较差, 免疫组化分析显示驱动蛋白-11在肺腺癌患者中表达明显增强; 结论: 驱动蛋白-11在肺腺癌中高表达, 且与肺腺癌的进展和预后相关, 可作为肺腺癌靶向治疗的潜在靶点。

## 关键词

肺腺癌, 驱动蛋白-11, 机械学习

# To Analyze the Expression and Biological Significance of KIF11 in Lung Adenocarcinoma Based on Mechanistic Learning

Ziguang Li<sup>1</sup>, Xiaoting Sun<sup>2</sup>, Ran An<sup>1</sup>, Haiyan Sheng<sup>1</sup>, Fangfang Hao<sup>1</sup>, Wei Li<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

<sup>2</sup>Clinical College of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

\*通讯作者。

文章引用: 李子广, 孙小婷, 安然, 生海燕, 郝芳芳, 李伟. 基于机械学习分析 KIF11 在肺腺癌中的表达及生物学意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 13090-13096. DOI: 10.12677/acm.2023.1381833

<sup>3</sup>Department of Respiratory and Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui

Received: Jul. 18<sup>th</sup>, 2023; accepted: Aug. 8<sup>th</sup>, 2023; published: Aug. 18<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

**Objective:** To analyze the expression and biological significance of kinesin-11 in lung adenocarcinoma. **Methods:** The Cancer Genome Atlas (TCGA) public database was used to mine and analyze the expression of KIF11 in normal lung tissues and lung adenocarcinoma tissues, immunohistochemistry was used to detect the expression and clinicopathological relationship between kinesin-11 in clinical lung adenocarcinoma samples, and the relationship between kinesin-11 and the survival prognosis of lung adenocarcinoma patients was analyzed by Kaplan-Meier Plotter database. **Result:** TCGA database analysis showed that the expression of kinesin-11 in lung adenocarcinoma tissues was higher than that in normal lung tissues, Kaplan-Meier Plotter analysis showed that the prognosis of the highly expressed lung adenocarcinoma group was poor, and immunohistochemical analysis showed that the expression of kinesin-11 in lung adenocarcinoma patients was significantly enhanced. **Conclusion:** Kinesin-11 is highly expressed in lung adenocarcinoma and is related to the progression and prognosis of lung adenocarcinoma, which can be used as a potential target for targeted therapy of lung adenocarcinoma.

## Keywords

Lung Adenocarcinoma, Kinesin-11, Mechanistic Learning

Copyright © 2023 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

在过去的十年里,尤其是在晚期非小细胞肺癌的管理取得了重大进展,异常基因的识别和靶向药物以及免疫治疗的突飞猛进,使得非小细胞癌的治疗推向了精准诊疗的前沿[1]。但对于一些晚期 NSCLC 患者的亚组,尽管有了进展,NSCLC 患者的 5 年相对生存率约为 26%,且经常出现耐药和复发[2]。因此,开发新的靶向和策略来恢复患者对普通药物的反应性是至关重要的。

新的证据表明,驱动蛋白-11 (KIF-11)在癌症的发生、发展和进展中起着关键作用。然而,驱动蛋白-11 在肺腺癌中的生物学意义、基因组织学和免疫学价值尚未得到全面研究。本课题基于癌症基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)公共数据库,旨在分析驱动蛋白-11 在正常肺组织及肺腺癌组织中差异性表达情况,探讨驱动蛋白-11 基因表达与肺腺癌临床分期及预后的关系,为肺腺癌的精准诊疗提供新的靶点找寻实验室依据。

## 2. 资料与方法

1) 利用癌症和基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)公共数据库分析驱动蛋白-11 在正常肺组织与肺腺癌组织中的表达,筛选范围为: a) scan by gene: KIF11; b) TCGA dataset: lung adenocarcinoma; c) sample Type: Normal vs primary tumor, 共纳入 59 例正常肺组织,腺癌 515 例,找寻临床资料分析人

口学特征。

## 2) KIF11 基因的表达与肺腺癌分期相关性及其生存率的影响

采用生存数据库 Kaplan-Meier Plotter 分析, 研究 KIF11 基因表达与肺腺癌患者总生存期(overall survival, OS)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)结果。运用在线数据库工具 TCGA 分析 KIF11 在正常肺组织和肺腺癌组织中不同临床分期(T/N/M)和共突变 P53 的表达差异, 以及评价对患者预后的影响因素。

3) 肺腺癌组织样本来源收集 2021 年 12 月至 2022 年 12 月于我院病理科外科手术后的石蜡样本 60 例, 所有肺腺癌患者术前均未接受化疗、放疗及免疫治疗, 术后病理证实均为肺腺癌, 临床病理资料完整; 本研究经蚌埠医学院第二附属医院伦理委员会同意。

4) 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。生存分析使用 Kaplan-Meier 软件分析; 使用 Wilcoxon 秩和检验比较 KIF11 表达与肿瘤分期的关系。采用单因素及多因素 Cox 比例风险模型评价 KIF11 表达及肺腺癌患者临床资料与预后的关系, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3. 结果

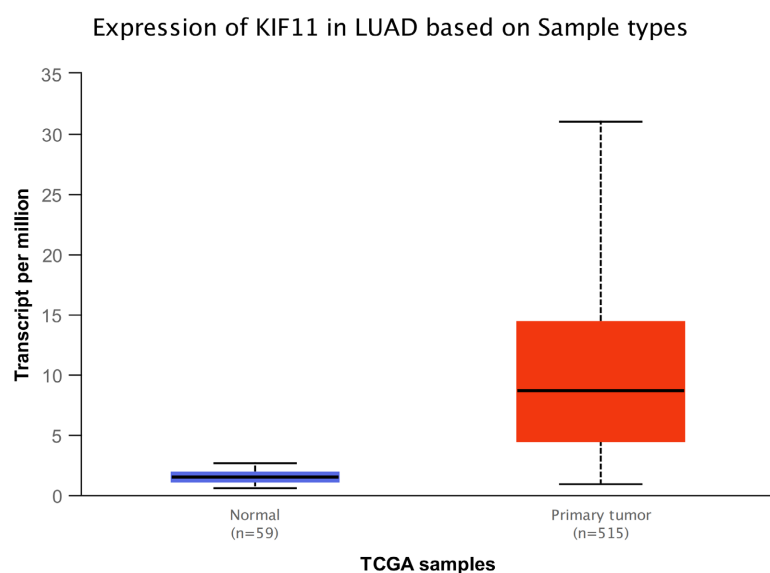
1) 与正常肺组织相比 KIF11 在肺腺癌中的表达明显增高(图 1); 与不吸烟相比吸烟患者中 KIF11 明显增高, 且随着抽烟时间延长, KIF11 表达明显增高(图 2)。

## 2) KIF11 基因表达在肺腺癌组织中的表达与临床病理特征及预后的关系

免疫组化显示肺腺癌组织中 KIF11 基因表达成细胞膜明黄色染(图 3), 其表达水平与患者年龄、性别无明显相关( $P > 0.05$ ), 与 T/M/N 分期有显著性差异( $P < 0.05$ ); 单因素 COX 分析结果显示, Stage 分期、T 分期、N 分期均可以作为肺腺癌潜在的预后因素( $P < 0.05$ ) (图 4);

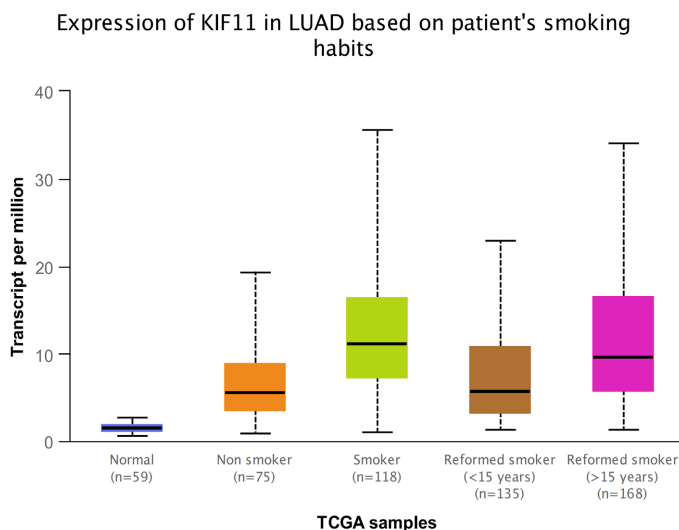
## 3) KIF11 的表达与肺腺癌患者的生存性的相关性

根据临床数据随访生存统计数据, 建立 Kaplan-Meier 生存曲线, 结果如(图 5, 图 6)显示, KIF11 在肺腺癌组织中的表达与患者的生存时间呈显著相关( $P = 0.00067$ )。且部分患者合并有 TP53 突变, 提示预后不良。

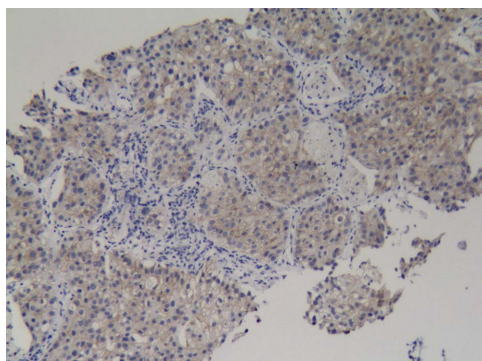


**Figure 1.** KIF-11 is expressed in lung adenocarcinoma

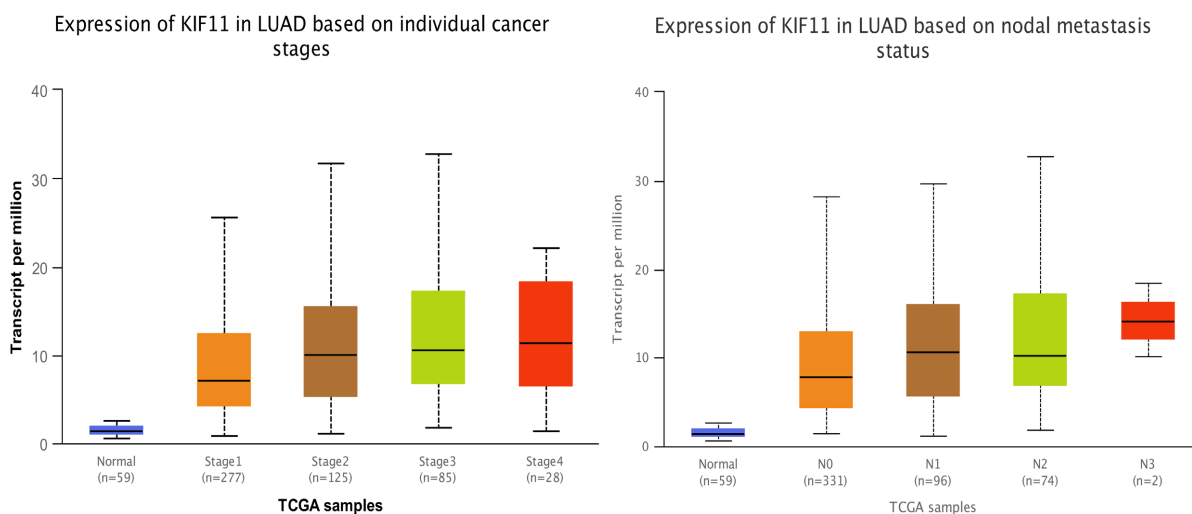
**图 1.** KIF-11 在肺腺癌中的表达



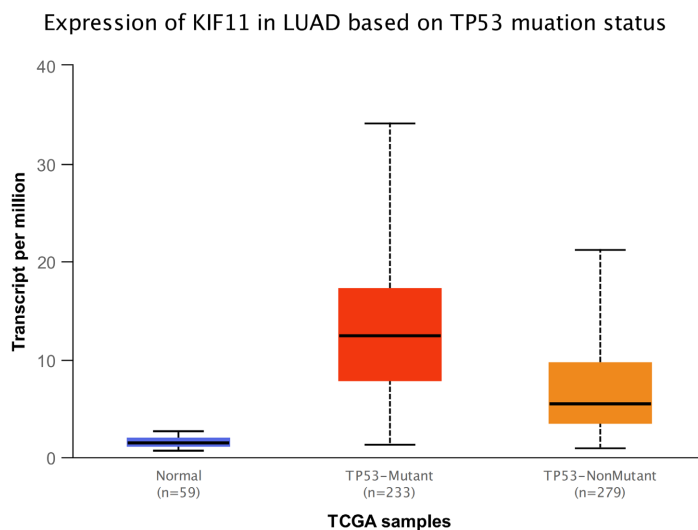
**Figure 2.** Expression of KIF11 in patients with smoking lung cancer  
**图 2.** 吸烟肺癌患者中 KIF11 的表达



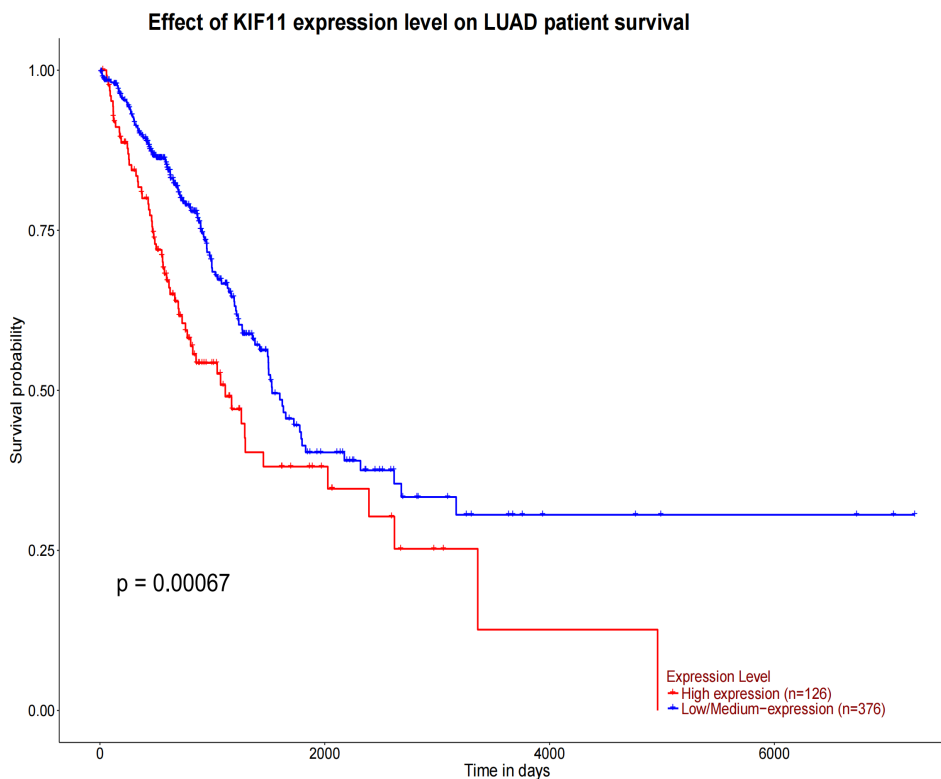
**Figure 3.** Expression of KIF11 in lung cancer tissues (SPX100)  
**图 3.** KIF11 在肺癌组织中的表达(SPX100)



**Figure 4.** Expression of KIF11 in different stages (T/N) of lung adenocarcinoma  
**图 4.** 肺腺癌不同分期(T/N)中 KIF11 的表达情况



**Figure 5.** Lung adenocarcinoma KIF11 with P53 mutation  
**图 5.** 肺腺癌 KIF11 合并 P53 突变情况



**Figure 6.** Association of KIF-11 expression with survival of lung adenocarcinoma  
**图 6.** KIF-11 表达与肺腺癌的生存相关性

#### 4. 讨论

非小细胞肺癌的治疗尽管取得了进展，但患者的治疗选择仍然是基础化疗，由于耐药表型的频繁出现和对肿瘤细胞缺乏选择性，化疗往往显示出非常有限的有效性。在可切除手术策略的背景下，新辅助(术前)，辅助(术后)和/或围手术期给予免疫治疗抑制剂，旨在启动宿主免疫对抗现有的肿瘤新抗原，并在临

床或影像学消除之前残余微病灶。生物标志物驱动的治疗也越来越多地用于手术后的辅助治疗，正在进行的临床试验正在评估它们在新辅助治疗中的应用[3]。因此力求更多的生物标记物驱动和免疫检查点抑制剂的研 究促进肺癌精准治疗的发展。目前的指南建议对所有可操作的生物标志物和驱动因素的改变进行前期分子检测，个性化治疗模式每年都在演变[4]。这也推动肺腺癌进入了精准医学的前沿；因此研究肺腺癌的致病靶点以及转移机制显得至关重要。

KIF11 是驱动蛋白超家族蛋白的 45 个家族成员之一，在有丝分裂中起运动蛋白的作用，具有高度保守的运动结构域的蛋白质，提供与微管结合的运动[5]。一般来说，与配对的正常组织相比，KIF11 在肿瘤中显著上调。KIF11 与病理分期、预后、肿瘤干度、基因组异质性、新抗原、估计、免疫检查点和药物敏感性密切相关。KIFs 的运动能力在有丝分裂、减数分裂、囊泡和细胞器运输以及细胞极性的维持中发挥着至关重要的作用[6]。KIF11 也负责在有丝分裂过程中分离重复极点并维持适当的纺锤体双极性[7]，非有丝分裂细胞中的分泌蛋白转运，以及调节发育中神经元的轴突生长和分支。近年来，大量研究表明，KIF11 参与了多种人类癌症的生长和发展[8]。KIF11 是 N 驱动蛋白中的一个成员，该驱动蛋白在分子的氨基末端区域含有运动结构域。完整的 KIF11 蛋白由运动结构域、颈部连接结构域和尾部结构域组成，组装成反平行四聚体结构，使它们能够捆绑和滑动平行和反平行的微管。在本研究中，我们基于机器学习数据挖掘对 KIF11 基因进行了全面分析，KIF11 在肺癌组织中表达明显高于正常肺组织，且在预测肺腺癌预后起到重要的作用。比较研究表明，KIF11 是一种强大的生物标志物，与各种癌症的免疫、靶向和化疗结果有关[9]。KIF11 的甲基化水平在大多数癌症中降低，并且与不同人类癌症的生存概率相关。KIF11 的表达在不同的分子和免疫亚型中是不同的，并且与肿瘤微环境中的免疫细胞浸润显著相关。Liu [10]等人评估了癌症基因组图谱 NSCLC 数据集，发现 KIF11 高表达与 LUAD 和 NSCLC 患者的淋巴结转移、晚期病理分期和预后较差相关；此外，多变量分析表明，KIF11 是 NSCLC 患者 OS 的独立预后因素[11]。此外，KIF11 相互作用和共表达网络主要参与细胞周期、细胞分裂、p53 信号通路、DNA 修复和重组、染色质组织、抗原处理和呈递以及耐药性的调节。本课题组研究发现与正常对照组相比，TP53 野生型和 TP53 突变型癌症患者的 KIF11 表达上调。此外，在大多数癌症类型中，TP53 突变型癌症中 KIF11 的表达高于 TP53 野生型癌症，这些结果表明 KIF11 的表达与肿瘤的进展和转移密切相关。且突变 p53 的缺失会导致癌细胞死亡，而突变 p53 的异位表达会通过增加基因组的不稳定性、血管生成和侵袭[12]来促进生存。

## 5. 总结

总之：我们利用生物信息学分析，确定了 KIF11 在肺腺癌样本中比配对的正常组织高表达，且高 KIF11 与患者的高临床分期相关。高 KIF11 的患者比低 KIF11 的患者的生存结果更差。KIF11 可能是一种潜在的预后和免疫疗效的生物标志物，并且文献报道在肺腺癌(LUAD)患者中，KIF11 的高表达与 OS 较差相关[13]。KIF11 是 NSCLC 中一种很有前途的诊断生物标志物和治疗靶点[14]。因此，靶向抑制 KIF11 是 NSCLC 患者潜在的治疗策略。

## 基金项目

蚌埠医学院自然科学重点项目(2021byzd202)；  
蚌埠医学院大学生创新创业项目(bydc2021046)。

## 参考文献

- [1] Conger, R.L., Mora, J., Straza, M.W., *et al.* (2023) Evolution in the Presence and Evidence Category of Radiation

- Therapy Treatment Recommendations in the National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Advances in Radiation Oncology*, **8**, Article ID: 101206. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101206>
- [2] Economopoulou, P. and Mountzios, G. (2018) The Emerging Treatment Landscape of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Annals Translational Medicine*, **6**, Article 138. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.11.07>
- [3] Fox, A.H., Nishino, M., Osarogiagbon, R.U., *et al.* (2023) Acquiring Tissue for Advanced Lung Cancer Diagnosis and Comprehensive Biomarker Testing: A National Lung Cancer Roundtable Best-Practice Guide. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 358-375. <https://doi.org/10.3322/caac.21774>
- [4] Villaruz, L.C., Socinski, M.A. and Weiss, J. (2023) Guidance for Clinicians and Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in the Time of Precision Medicine. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1124167. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1124167>
- [5] Lucanus, A.J. and Yip, G.W. (2018) Kinesin Superfamily: Roles in Breast Cancer, Patient Prognosis and Therapeutics. *Oncogene*, **37**, 833-838. <https://doi.org/10.1038/onc.2017.406>
- [6] Camlin, N.J., McLaughlin, E.A. and Holt, J.E. (2017) Motoring through: The Role of Kinesin Superfamily Proteins in Female Meiosis. *Human Reproduction Update*, **23**, 409-420. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx010>
- [7] Yukawa, M., Teratani, Y. and Toda, T. (2020) How Essential Kinesin-5 Becomes Non-Essential in Fission Yeast: Force Balance and Microtubule Dynamics Matter. *Cells*, **9**, Article 1154. <https://doi.org/10.3390/cells9051154>
- [8] Asbaghi, Y., Thompson, L.L., Lichtensztein, Z., *et al.* (2017) KIF11 Silencing and Inhibition Induces Chromosome Instability that May Contribute to Cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, **56**, 668-680. <https://doi.org/10.1002/gcc.22471>
- [9] Guo, X., Zhou, L., Wu, Y., *et al.* (2022) KIF11 as a Potential Pan-Cancer Immunological Biomarker Encompassing the Disease Staging, Prognoses, Tumor Microenvironment, and Therapeutic Responses. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 2764940. <https://doi.org/10.1155/2022/2764940>
- [10] Liu, J., Tian, Y., Yi, L., *et al.* (2022) High KIF11 Expression Is Associated with Poor Outcome of NSCLC. *Tumori Journal*, **108**, 40-46. <https://doi.org/10.1177/0300891620988342>
- [11] Gong, K., Zhou, H., Liu, H., *et al.* (2021) Identification and Integrate Analysis of Key Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer Based on Bioinformatics Analysis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **20**, 1-15. <https://doi.org/10.1177/15330338211060202>
- [12] Noll, J.E, Jeffery, J, Al-Ejeh, *et al.* (2011) Mutant P53 Drives Multinucleation and Invasion through a Process that Is Suppressed by ANKRD11. *Oncogene*, **31**, 2836-2848. <https://doi.org/10.1038/onc.2011.456>
- [13] Fu, F., Zhang, Y., Gao, Z., *et al.* (2020) Development and Validation of a Five-Gene Model to Predict Postoperative Brain Metastasis in Operable Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Cancer*, **147**, 584-592. <https://doi.org/10.1002/ijc.32981>
- [14] Li, Z., Yu, B., Qi, F., *et al.* (2021) KIF11 Serves as an Independent Prognostic Factor and Therapeutic Target for Patients with Lung Adenocarcinoma. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 670218. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.670218>